

ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865



Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 12

Sayı/No: 2

Mayıs/May 2019

Sahibi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan
Prof. Dr. Osman Çiftçi

Editör

Dr. Selçuk Yüksel

Bölüm Editörleri

Dr. Eylem Değirmenci
Dr. Tamer Edirne
Dr. Çağdaş Erdoğan
Dr. Çağrı Ergin
Dr. Ahmet Ergin
Dr. Nida Kaçar
Dr. Murat Kutlu
Dr. Mehmet Bülent Özdemir
Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir
Dr. Füsün Şahin
Dr. Güzin Fidan Yaylalı
Dr. Ali Ersin Zümrütbaş
Dr. A. Esat Kiter
Dr. S. Erkan Alataş
Dr. Süleyman Demir
Dr. Gülfizar Varma
Dr. Ebru Nevin Çetin
Dr. Murat Özban

Yayın/ Danışma Kurulu

Prof.Dr. Selçuk Yüksel , Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Prof.Dr. Nida Kaçar, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Prof.Dr. Güzin Fidan Yaylalı, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Prof.Dr. Zeynep Birsin Özçakar, Ankara Üniversitesi, Ankara
Prof.Dr. Ali Ersin Zümrütbaş, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Doç.Dr.Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Yayın Koordinatörü

Dr. Nida Kaçar

Sekreter

Öğr. Gör. Sevinç Baki
Bil.İşl. Kutsal Onaç

İngilizce Redaktör

Öğr. Gör. Ayşe Yavuz

Grafik Tasarım/Dizgi

Öğr. Gör. Gülderen Çavuş
Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atf Dizini, TÜRK MEDLINE, Index Copernicus ve CrossRef tarafından indekslenmektedir.

Dergi Adı: Pamukkale Tıp Dergisi
Web Adresi: <http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>
Dergi Statüsü: Hakemli Süreli Yayın
Yayınlanma Süresi: Yılda 3 Sayı
ISSN: 1309-9833 e-ISSN: 1308-0865

Adres: Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.
E-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
Tel: +902582961619
Fax: +902582961765

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

Araştırma Makaleleri - Research Articles

- Erişkin hastalarda 498 deri altı port kateter uygulamaları ve komplikasyonlarının retrospektif değerlendirilmesi** 209-214
Retrospective evaluation of 498 venous access port implantations and complications in adult patients
Tuğba Eldeş, İlkay Akmangit, Doğan Dede, Nilgün Yıldırım, Bige Sayın, Perihan Polattaş
- İleri evre halluks rijiduslu hastalarda yerli üretim total eklem artroplastisi ile tedavi sonuçlarımız** 215-224
Our results with local production total arthroplasty in patients with advanced stage hallux rigidus
Turan Cihan Dülgeroğlu, Nihat Demirhan Demirkıran, Mehmet Erduran
- Tıp fakültesi öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları** 225-233
Attitudes of medical students towards gender roles
Volkan Zeybek, Meliz Kurşun
- Trombolitik tedavi uygulanan iskemik inme hastalarında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin prognostik değeri** 235-241
The prognostic value of hematological and biochemical parameters in ischemic stroke patients treated with thrombolytic therapy
Fettah Eren, Aydın Talip Yıldıoğan, Gözde Öngün, Melike Turan Işık, Şerefur Öztürk
- Detection of the 5HT2C polymorphism in myocardial infarction and cardiovascular event patients** 243-249
Miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler olay geçiren hastalarda 5HT2C polimorfizminin saptanması
İbrahim Açıkbaş, Ayşen Buket Er Urgancı, Dursun Dursunoğlu, Asuman Kaftan
- Acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda yakınma şiddetini değerlendirmede hasta ve hekim algısı** 251-259
Evaluation of the severity of the complaints in patients presenting to the emergency department with dyspnea: Patient and physician perception
Özlem Dikme, Özgür Dikme
- Meme kanserinde serum matriks metalloproteinaz 2-7-9, doku matriks metalloproteinaz inhibitörü 1, vasküler endotelial büyüme faktörü, interlökin 6 ve interlökin 8 düzeylerinin değerlendirilmesi** 261-267
Evaluation of serum matrix metalloproteinase 2-7-9, tissue matrix metalloproteinase inhibitor 1, vascular endothelial growth factor, interleukin 6 and interleukin 8 levels in breast carcinoma
Serkan Değirmencioğlu, Aydın Demiray, Atike Gökçen Demiray, Burcu Taşköylü, Gamze Gököz Doğu

Which one is the predictor of carotid intima media thickness in patients with glomerulonephritis; neutrophil-to-lymphocyte ratio or proteinuria? 269-279

Glomerülonefritli hastalarda karotis intima media kalınlığının prediktörü hangisidir; nötrofil-lenfosit oranı mı proteinüri mi?

Aysun Toraman, Berna Eren, Fatih Düzgün, Fatma Taneli, Seyhun Kürşat

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi multipl skleroz polikliniğinin oral tedavi deneyimi 281-287

Oral treatment experience in multiple sclerosis at Antalya Training and Research Hospital

Burcu Yüksel, Fatma Kurtuluş, Abidin Erdal

Mezial temporal lob epilepsisi tanısı alan hastalarda lateralizasyonun bellek ve yürütücü işlevler üzerine etkisi 289-296

Lateralization effect on memory and executive functions in mesial temporal lobe epilepsy

Burcu Yüksel, Sibel Çeliker Uslu

Parkinson hastalığında nötrofil/lenfosit oranlarının değerlendirilmesi 297-301

The evaluation of neutrophil/lymphocyte ratio in Parkinson's disease

Fatma Genç, Abidin Erdal

Perforan göz yaralanmasına ikincil travmatik kataraktlarda katarakt cerrahisi sonuçları 303-308

The results of cataract surgery in traumatic cataracts secondary to perforating eye injury

Emine Doğan, Erkan Çelik, Nilgün Özkan Aksoy, Burçin Köklü Çakır, Özlem Bursalı

İkinci basamak bir acil serviste trombolitik tedavi deneyimi 309-314

Thrombolytic therapy experience in a secondary care emergency department

Mehmet Ali Aslaner, Necmi Baykan

Comparison of traction table and supine position without traction in double axis femoral nailing of intertrochanteric fracture 315-320

İntertrokanterik kırıklarda çift eksenli femoral çivilemede traksiyon masası ve traksiyonsuz supin pozisyonunun karşılaştırılması

Ali Çağdaş Yörükoğlu, Ahmet Nadir Aydemir, Mehmet Yucens, Özgür Yiğiter, Ahmet Esat Kiter, Nusret Ök

Çölyak hastalarında ve sağlıklı çocuklarda laktoz malabsorbsiyonu 321-328

Lactose malabsorption in children with celiac disease and healthy children

Atakan Comba, Fatma Demirbaş, Esra Eren, Gönül Çaltepe, Özlem Yüce, Ayhan Gazi Kalaycı

Olgu Sunumu - Case Report

Giant fibroepithelial polyp of vulva in a pregnant woman 329-331

Gebe bir kadında vulvada dev fibroepitelyal polip

Cihan Kabukçu, Derya Kılıç, Ümit Çabuş, Hatice Kuzular, Veysel Fenkçi

Adenovirüs enfeksiyonu ile birlikte akut infantil hemorajik ödem gelişen bir olgu sunumu 333-336

A case report of acute infantile hemorrhagic edema with adenovirus infection

Kadriye Yalçın, İlnur Girişgen, Meltem Polat, Neşe Çallı Demirkan, Selçuk Yüksel

Cantrell pentalojisi 337-341

Cantrell's pentalogy

Ayhan Atıgan, Ümit Çabuş

Sol ventrikül nonkompaksiyonu: Manyetik rezonans görüntüleme bulguları 343-346

Left ventricular noncompaction: Magnetic resonance imaging findings

Hüseyin Gökhan Yavaş, İbrahim Hasbey, İsmail Doğu Kılıç, Furkan Ufuk

İntrarenal reflü 347-350

Intrarenal reflux

Neslihan Yılmaz, Selçuk Yüksel

Derleme - Review

Amiyotrofik lateral skleroz tedavisinde güncel onaylanmış hastalık modifiye edici tedavi: riluzol ve edaravone 351-355

Actual disease modified treatment for amyotrophic lateral sclerosis: riluzol and edaravone

Zeynep Ünlütürk, Çağdaş Erdoğan

Pediyatrik metabolik hastalıklarda kardiyovasküler bulgular 357-366

Cardiovascular findings in pediatric metabolic diseases

Özlem Elkıran

YAZARLAR İÇİN BİLGİ

Kapsam

Pamukkale Tıp Dergisi (Pam Tıp Derg) açık erişimli ücretsiz tıp dergisidir.

Pamukkale Medical Journal (Pam Med J) is an open-access free medical journal.

Pamukkale Tıp Dergisi tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayımlar. Dergi yılda üç sayı olmak üzere dört ayda bir (Ocak, Mayıs, Eylül) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir. Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayısı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur. Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurulup, tüm yazarlara imzalatılarak),

2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep tlf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

Araştırma makalesi
Derleme makalesi
Olgu sunumu
Editör'e mektup

2. Makalenin başlığı

a. Yazının başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır.

Örnek: 'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'

b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Aynı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 50 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir. Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı v.b.) Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimeden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

5. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimeden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin

özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and Methods, Results, Conclusion).

6. Anahtar sözcükler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

7. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

a. Araştırma makaleleri için;

Giriş

Gereç ve yöntem

Bulgular

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

b. Olgu sunumları için;

Giriş

Olgu sunumu

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

c. Diğer makaleler için;

Giriş

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

8. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Aynı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

- Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)
- Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı bold olmalıdır.
- Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.
- Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalı
- Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır: "... *Schistosoma haematobium*".
- İstatistiksel analizler için kullanılan 'p' için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır. p'den sonraki "=", ">", "<" işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. p<0.05. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan 'p' için de geçerlidir.
- Başka durumlarda da ">""<", "=" veya "±" işaretlerinden önce veya sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: "mL" ("cc"değil), "dL" gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.
- Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinizin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.
- Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgöl koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgöl ile ayrılmalıdır: "...Şirketi, Ankara, Türkiye".
- Tartışma bölümünde araştırma makalenizdeki kısıtlılıklar, sınırlılıklar ya da eksikler belirtilmelidir.
- Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgöl) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise . (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe Yazım), 12.17 (İngilizce Yazım).

Metin içerisinde kaynak kullanımı:

- Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.
- Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.
- Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez içinde virgöl ile ayrılarak ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].
- İkiden fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".
- Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmada bu sıklığı..." veya "Yüksel [7] stated that...".
- Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı..." veya "Herek and Ergin [7] stated that...".
- Eğer kullanılan kaynak ikiden fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı..."

veya "Aybek et al. [7] stated that...".

h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "... (Tablo 1) [7].

Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onayının alındığı Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne

Çıkar İlişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'.
şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar

- Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.
- Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.
- Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.
- Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,
- Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde **kısaltılmalıdır**.

Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Basılı degilerdeki kaynak yazılımı

Örnek

1.Doı olmayan makalelerde;

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107

2.Doı olan makaleler:

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;155:97-107. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005>

Basılmamış makaler;

Örnek

Call JE, Mann JA, Linos KD, Perry A, Yost J. Linear lipoatrophy following intra-articular triamcinolone acetone injection mimicking linear scleroderma. *Pediatr Dermatol* 2018. <https://dx.doi.org/10.1111/pde.13736> [Epub ahead of print]

Elektronik Dergiler;

Örnek

1. Kuah CY, Koleva E, Gan JLL, Iqbal T. Parry-Romberg syndrome in a patient with scleroderma. *BMJ Case Rep* 2018. pii: bcr-2018-226754. <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-226754>

2. Rambon Shamilov and Brian J. AneskievichJ. TNIP1 in Autoimmune Diseases: Regulation of Toll-like Receptor Signaling. *Immunol Res* 2018;2018:3491269. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/3491269>

3. Chen Y, Yan H, Song Z. et al. Downregulation of TNIP1 Expression Leads to Increased Proliferation of Human Keratinocytes and Severer Psoriasis-Like

Conditions in an Imiquimod-Induced Mouse Model of Dermatitis. PLoS ONE 2015; 10: e0127957. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127957>

- a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.
- b. Kaynakta iki nokta üst üsten sonra küçük harf kullanılmalıdır.
- c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanılmamalıdır.
- d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.
- e. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.
- g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- h. Kaynaklarda varsa doi numarası yazılmalıdır.
- i. Sayfa numaraları aralarında küçük tire işareti “-” kullanılmalıdır.
- j. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: “166-171.”. Lütfen “166-9”. “166-69” yazmayınız.
- k. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
 2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.
- a. Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.
 - b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.
 - c. Yayınevi isminden sonra virgül kullanılmalıdır.
 - d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgül (;) kullanılmalıdır.
 - e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgül işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
 - f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti “-” kullanılmalıdır.
 - g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: “914-916.”
 - h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 14 Eylül 2010. (Accessed September 14, 2010.).

Poster veya bildiri için:

Örnek:

Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions. Paper presented at: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting; 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

Tez çalışmaları için:

Örnek:

Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

Tablolar

- a. Tüm tabloların yazınızın içinde belirtilmesi gerekmektedir.
- b. Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.
- c. Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır ve Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.
- d. Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.
- e. Tabloların Word de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

Resimler ve şekiller

- a. Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılması olmalıdır.
 - b. Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.
 - c. Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.
 - d. Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.
 - e. Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.
- kalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

NOT: Hakem tarafından istenen düzeltmelere 1(bir) ay içerisinde cevap verilmemesi durumunda makaleler red’de alınacaktır.

İNTİHAL KONTROLÜ

Ocak 2015’den itibaren gönderilen makalelerin tümü IThenticate® intihal belirleme yazılımı kullanılarak kontrol edilmektedir. Yazılım tarafından üretilen benzerlik raporu doğrultusunda, editörler kurulu makalenin hakem değerlendirmesine alınmasına veya doğrudan ret edilmesine karar vermektedir.

İletişim adresi

Prof. Dr. Selçuk Yüksel
Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli
Tel:0 258 296 1619
Fax: 0 258 296 1765
e-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
<http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>

Erişkin hastalarda 498 deri altı port kateter uygulamaları ve komplikasyonlarının retrospektif değerlendirilmesi

Retrospective evaluation of 498 venous access port implantations and complications in adult patients

Tuğba Eldeş, İlkay Akmangit, Doğan Dede, Nilgün Yıldırım, Bige Sayın, Perihan Polattaş

Gönderilme tarihi:05.03.2018

Kabul tarihi:19.12.2018

Özet

Amaç: Onkoloji hastalarında kemoterapi ajanlarının kullanılması, bu hastalarda uygun desteğin de sağlanabileceği santral yolların kullanımını zaruri kılmıştır. Biz girişimsel radyoloji ünitesinde erişkin hastalara başarıyla takılan 498 port kateterin, erken ve geç komplikasyonlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Port kateterleri takan ve kullanan sağlık personelinin karşılaşılabileceği komplikasyonları öğrenmesini, dikkatli ve hijyenik kullanımının önemini bildirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya girişimsel radyoloji bölümümüzde ultrason ve floroskopi eşliğinde internal juguler ven yoluyla iki yıl boyunca 498 hastaya perkütanöz venöz girişle taktığımız port kateterleri retrospektif olarak erken ve geç komplikasyonlarını değerlendirdik. Port kateter takılan hastaların yaş, cinsiyet, primer tanısı, takılan portun cinsi, anestezinin türü, erken ve geç komplikasyonları, eksplantasyon nedenleri saptandı ve bilgisayar ortamına kaydedildi. İşlemden sonraki 2 hafta içerisindeki komplikasyonlar erken, daha sonraki komplikasyonlar geç olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 195'i kadın (%39,2), 303'ü erkekti (%60,8). Hastaların asıl tanılarına bakıldığında en büyük grubu 413 hasta (%82,9) ile gastrointestinal sistem maligniteleri oluşturmuştu. Başarıyla yerleştirdiğimiz tüm port kateterlerimizde pnömotoraks, yanlış arteryel giriş, plexus irritasyonu ve hava embolisi gibi erken major komplikasyonlar gelişmedi. Sadece 3 vakada erken dönemde hematoma gelişti. Geç komplikasyonlarımızın oranı %3,4 idi.

Sonuç: Major erken komplikasyon olmaksızın görüntüleme kılavuzluğunda göğüs duvarına yerleştirilen port kateterlerin, düşük komplikasyon oranına sahip olması nedeniyle cerrahi tekniğe göre üstünlük göstermektedir. Retrospective evaluation of 498 venous access port implantations and complications in adult patients.

Anahtar Kelimeler: Ultrasonografi, floroskopi, port kateter.

Eldeş T, Akmangit İ, Dede D, Yıldırım N, Sayın B, Polattaş P. Erişkin hastalarda 498 deri altı port kateter uygulamaları ve komplikasyonlarının retrospektif değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:209-214.

Abstract

Purpose: Application of chemotherapy agents in oncology cases has necessitated the use of central routes to provide appropriate support for these patients. We retrospectively evaluated the early and late complications of 498 port catheters successfully implanted in adult patients in our interventional radiology unit. We aimed to inform health personnel that implant and use port catheters about possible complications and emphasize the importance of careful and hygienic use of these materials.

Materials and Methods: Over two years, we retrospectively evaluated the early and late complications of port catheters implanted in 498 patients through ultrasound- and fluoroscopy-guided internal jugular venous and percutaneous venous access in our interventional radiology department. Age, sex, primary diagnosis, type of port implanted, type of anesthesia, early and late complications, and reasons for explantation were determined and recorded in a computer environment. Complications that developed within two weeks after the procedure were considered as early and those after this period were regarded as late complications.

Results: Of the patients, 195 were female (39.2%) and 303 were male (60.8%). When the main diagnoses of the patients were examined, 413 (82.9%) had gastrointestinal system malignancies. No early major complications, such as pneumothorax, improper arterial access, plexus irritation, and air embolism developed in relation to any of the implanted port catheters. Only three cases developed early hematoma. The rate of late complications was 3.4%.

Tuğba Eldeş, Dr. Öğr. Üyesi. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, RIZE, e-posta: eldestugba@gmail.com (orcid.org/0000000184319534) (Sorumlu yazar)

İlkay Akmangit, Doç. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, ANKARA, e-posta: ilkayakm@gmail.com (orcid.org/0000000265533639)

Doğan Dede, Uzm. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, ANKARA, e-posta: dogan.dede@mynet.com (orcid.org/0000000285423808)

Nilgün Yıldırım, Uzm. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, ANKARA, e-posta: yildirimnilgun@yahoo.com (orcid.org/0000000165060336)

Bige Sayın, Uzm. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, ANKARA, e-posta: bigesayin99@yahoo.com (orcid.org/0000000328245942)

Perihan Polattaş, Uzm. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, ANKARA, e-posta: perisoydinc@hotmail.com (orcid.org/0000000306737540)

Conclusion: Imaging guided implantation of chest ports, having a considerably lower complication rate without any early major complications, seems superior to surgical placement.

Key Words: Ultrasonography, fluoroscopy, venous access port.

Eldeş T, Akmangit İ, Dede D, Yıldırım N, Sayın B, Polattaş P. Retrospective evaluation of 498 venous access port implantations and complications in adult patients. Pam Med J 2019;12:209-214.

Giriş

Onkoloji hastalarında kemoterapi ajanlarının kullanılması bu hastalarda uygun desteğin de sağlanabileceği santral yolların kullanımını zaruri kılmıştır. Uzun süreli tedavi sırasında, damar yolu bulma, sık damar yolu açılmasına ikincil damarlarda gelişen harabiyet, hastada oluşturduğu ağrı ve anksiyete tedavi uyumu ve devamlılığını sağlamada sorunlar oluşturmaktadır. Görüntüleme eşliğinde yerleştirilen port kateterler son birkaç dekada bu açıdan çok tercih edilen bir yöntem olmuştur [1]. Günümüzde girişimsel radyoloji üniteleri sadece port kateter takılmasını değil ortaya çıkabilecek komplikasyonların değerlendirilmesini ve tedavisini yönlendiren birim haline gelmiştir [2].

Biz girişimsel radyoloji ünitesinde erişkin hastalara başarıyla takılan 498 port kateteri, erken ve geç komplikasyonlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Port kateterleri takan ve kullanan sağlık personelinin karşılaşılabileceği komplikasyonları öğrenmesi, dikkatli ve hijyenik kullanımın önemini anlamasını planladık. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ve analizi ile komplikasyonların uygun ve etkin tedavi edilerek oldukça pahalı olan port kateterlerin kullanım süresinin uzatılıp bu araçlardan optimum yarar sağlanmasını hedefledik.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya girişimsel radyoloji bölümümüzde ultrasonografi ve floroskopi eşliğinde internal juguler ven yoluyla iki yıl boyunca 498 hastaya perkütanöz venöz girişle taktığımız port kateterleri retrospektif olarak değerlendirdik. Çalışmamız tezdin türetilmiş olup veriler retrospektif olarak hasta dosyalarından ve hastane bilgi işlem programından elde edildi. Port kateter takılan hastaların yaş, cinsiyet, primer tanısı, takılan portun cinsi, anestezinin türü, erken ve geç komplikasyonları, eksplantasyon nedenleri saptandı ve bilgisayar ortamına kaydedildi. İşlemden sonraki 2 hafta içerisindeki komplikasyonlar erken; daha

sonraki komplikasyonlar geç olarak kabul edildi. Hastanemizde Deltec (SIMS Deltec, ABD) ve Polysite (Perouse Laboratoires, Fransa) marka portlar kullanılmaktaydı. Portlar, katetere iliştilmiş tek ya da çift lümenli rezervuar gövdeden oluşur. İntravasküler kateter kısmı diğer santral venöz kateterlerde (SVK) olduğu gibi silikon ve poliüretandan yapılmıştır. Silastik materyalden yapılmış kalın enjeksiyon membranı, titanyum ya da plastik bir rezervuar gövdeye sarılmıştır.

Tüm implantasyon işlemleri skopi odasında, lokal anestezi altında gerçekleştirildi. Hiçbir hastaya genel anestezi verilmedi. Kan trombosit sayısı 50.000/mm³'ten düşük ve INR'si 1,5'den yüksek olan hastaların koagülasyon parametrelerinin uygun kan transfüzyonuyla düzeltilmesinden sonra işleme başlandı.

Cilt giriş yeri steril teknikle hazırlanmadan önce internal juguler venler ultrasonografi ile değerlendirildi. Giriş için öncelikle sağ internal juguler ven (İJV) tercih edildi. Sağ İJV tıkalı ise ya da sol dominantsa sol kullanıldı. Mastektomili hastalarda mastektomi yapılmayan taraftaki İJV'den giriş yapıldı. İmplantasyon yapılacak taraf mandibuladan memenin inferioruna kadar ve sternumdan mid-aksiller çizgiye kadar genişçe alanda cerrahi cilt temizliği yapıldı. İşlem sırasında hasta, işlemi yapan radyolog ve yardımcı personel maske ve bone takti.

Venöz ponksiyon sonografi kılavuzluğunda, steril giydirilmiş 7,5 MHz lineer prob (Logiq 200 Pro, GE, ABD) kullanılarak yapıldı. Hastaların çoğunda venöz giriş için 18G venöz iğneler kullanıldı. Supraklaviküler düzeyde küçük bir insizyon ve 18G venöz iğne ile girildikten sonra 0,889 mm kılavuz tel inferior vena kavaya ilerletildi. Tel üzerinden ayrılabilir kılıf (peel-away sheath) yerleştirildikten sonra floroskopi altında (Gen-x 800, Swissray), kılavuz telin ucu atrio-kaval bileşkede ya da sağ atriyumun üst kısmında olacak şekilde tutularak telin damar dışındaki kısmı işaretlenerek intravasküler kateter boyu ölçüldü. Daha sonra işlemin ikinci

aşaması olan subkütan cep açılmasına geçildi. Pektoral bölgede klavikulanın yaklaşık 3-4 cm kaudaline lokal anestezi infüzyonunu takiben 11 numara bistüri ile implante edilecek porta uygun olacak şekilde yaklaşık 2-3 cm'lik bir insizyon açıldı. İnsizyondan sonra subkutan dokuda küt diseksiyonla portun sığabileceği büyüklükte cep açıldı. Kanama kontrolü için gerektiğinde uygun tekniklerle kanayan damar bağlandı. Port cebinin gerektiğinden büyük olmamasına ve portun cebe güçlükle yerleştirilebileceği kadar dar olmamasına dikkat edildi. Port cebi açıldıktan sonra, port setinden çıkan trokar ile cep ile venöz giriş yeri arasında tünel açıldı. Trokarın arkasına takılan kateter tünelden geçirildi. Cep lokalizasyonunda port ve kateter birleştirildi, içi serum fizyolojikle yıkandı ve kateter daha önce ölçülen intravasküler uzunluğuna uygun şekilde kesildi. Venöz girişte bekleyen kılavuz tel ve etrafında peel-away kılıftan, kateterin intravasküle girişini sağlayabilmek için, kılavuz tel çekildi. Kılıf ucu hava girmesini önlemek için parmakla kapatıldı ve vakit kaybetmeden kateter kılıftan içeri gönderildi. Kılıf soyularak kateter yavaş yavaş intravasküler ilerletildi. Sonra kateter ucunun pozisyonu ve venöz giriş yerinde olası kink oluşumu bakımından kontrol edildi. Daha sonra bir Huber iğne ile porta girilerek 100U/ml heparin içeren serum fizyolojik solüsyon ile yıkama yapılarak geçiş kontrol edildi. İnsizyon yerleri 3-0 ipek ile sütüre edildi. İşlemden 4 saat sonra posteroanterior akciğer grafisi, işlemden sonra uygun antibiyotik

profilaksisi, yara ve kateter bakımı ve 2 hafta sonra dikişlerin alınması önerileriyle hastalar servislerine gönderildi. Yerleştirdiğimiz tüm port kateterin, erken ve geç komplikasyonlarını değerlendirdik. Tüm verilerle tanımlayıcı istatistikler (sayı ve yüzde) kullanıp tanımlayıcı sonuçlar ortaya çıkarmayı amaçladık.

Bulgular

Girişimsel radyoloji ünitesinde deri altı port kateter takılan 21-84 yaşları arasında (ortanca 55) olan 498 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 195'i kadın (%39,2), 303'ü erkekti. 9 hastaya iki kez port takıldı.

Hastaların asıl tanılarına bakıldığında en büyük grubu 413 hasta (%82,9) ile gastrointestinal sistem maligniteleri oluşturmuştu. En sık takılan taraf, primer tanıları ve kullanılan port cinsleri ile beraber Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların %92'sinde sağ İJV yoluyla girişim yapıldı. 40 hastada (%8) sol İJV kullanıldı. Tüm hastalarda İJV girişimi başarı ile sağlandı. Deltec ve Polysite marka port kullanımı hemen hemen eşit saptandı.

Hiçbir hastada erken dönemde majör komplikasyon izlenmedi (Tablo 2). Sadece 3 vakada erken dönemde hematoma gelişti. Lokal kompresyon ve portun üç gün kullanılmaması önerildi. Hematom rezorbe olduktan sonra portlar tekrar kullanılmaya başlandı.

Tablo 1. Venöz port kateter takılan hastaların tanıları, takılan taraf ve port cinsleri.

	Sayı	Yüzde
Primer Tanılar		
Gastrointestinal tümörler	413	% 82,9
Meme karsinomu	19	% 3,8
Hematolojik malignansi	13	% 2,6
Genitoüriner malignansiler	4	% 0,8
Diğer	49	% 9,8
Girişim Yeri		
Sağ internal juguler ven	458	% 92
Sol internal juguler ven	40	% 8
Venöz port Cinsi		
Deltec	254	% 51
Polysite	244	% 49

Tablo 2. İzlemede ortaya çıkan komplikasyonlar.

Komplikasyon	Sayı	Yüzde	Tedavi	Sonuç
Erken				
Hematom	3	% 0,6	kompresyon	başarılı
Geç				
Cep enfeksiyonu	5	% 1	antibiyotik tedavi	port çıkarıldı
İJV trombozu	4	% 0,8	antikoagülan tedavi	2 hastada port çıkarıldı
Deri perforasyonu	4	% 0,8	port çıkarıldı	tedavi bitimi
Kateter migrasyonu	1	% 0,2	port çıkarıldı	karşı taraftan takıldı
Toplam	17	% 3,4		

Internal juguler ven (İJV)

Geç dönemde 5 hastada port cep enfeksiyonu gelişti. Antibiyotik tedavisi başlanan hastaların portları çıkarıldı. Bir hastada port ihtiyacı devam ettiği için tekrar karşı taraftan takıldı.

4 hastamızda da semptomatik juguler ven trombozu ortaya çıktı. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi önerilen hastaların 2'sinde port korundu, diğerlerinde port çıkarıldı.

Hastaların 4'ünde port üzerindeki deride perforasyon gelişti. Bu hastaların port sistemi çıkarıldı. 3 hastaya port ihtiyacı devam ettiği için tekrar port takıldı.

Morbid obes bir bayan hastamızda işlemden 1 ay sonra katerin çalışmadığı saptandı. Floroskopi altında bakıldığında kateter ucunun santral vende olmadığı ve port sisteminin yumuşak doku içerisinde aşağı kaydığı izlendi. Port çıkarıldıktan sonra başka bir seansta diğer tarafa port takıldı. On sekiz hastada tedavi bitimi nedeniyle 12 hastada da komplikasyon nedeni ile port çıkarıldı.

Tartışma

Port yerleştirilmesi için kullanılan radyolojik ve cerrahi girişim tekniği birbiri ile benzerdir. Cerrahi teknikte anatomik noktalar dikkate alınıp ponksiyon yapılır, kateter yerleştirildikten sonra kateter pozisyonu akciğer grafisi ile değerlendirilir. Radyolojik yöntemde ise ultrasonografi (US) ve floroskopi kullanılmakta; girilecek ven gözle görülerek ponksiyon yapılmaktadır. Radyolojik yöntemde kateterin yönelimi ve ucunun yeri hasta girişimsel radyoloji ünitesinde iken floroskopi ile anlaşılabilir. Görüntüleme kılavuzluğunda yapılan işlemler, kılavuzsuz ortaya çıkabilecek pnömotoraks, hemotoraks, arter ponksiyonu, sinir hasarı,

aritmi ve kateter malpozisyonu ihtimalini belirgin düşürmekte ve işlem süresini kısaltmaktadır [2, 3]. Real-time görüntüleme kılavuzluğunda başarı oranı %96-100'dür, ilk denemede hastaların %78-96'sında kanülasyon sağlanır. Anatomik teknikte başarı oranı %52-95'tir, ilk denemede başarı hastaların ancak %38-52'sinde sağlanabilir. Görüntüleme eşliğinde yapılan işlemlerde komplikasyon oranı %12'lerden %0-2'ye inmektedir [4, 5]. Ultrasonografinin bir başka avantajı da %5,5'lara varan sıklıkta gelişebileceği gösterilmiş olan venöz varyasyonları tanımlayabilmesi ve anatomik teknikle kanüle edilemeyecek hastalarda dahi başarı sağlamasıdır [6]. 2003 yılında yapılan bir meta-analizde subklavyen ven (SV) ve İJV ponksiyonunda cerrahi ve US kılavuzluğunda girişim karşılaştırılmış, US kılavuzluğunda İJV ponksiyonunun hem başarı oranının yüksek olduğu ve hem de komplikasyon oranında %57 relatif risk azalması olduğu ortaya konmuştur [7].

Port takılırken en sık kullanılan iki ven, SV ve İJV'dir. Sağ İJV, düz bir trase izlemesi, ponksiyon başarısının yüksek olması, SV'ye göre pnömotoraks ve tromboz riskinin düşük olması nedeniyle tercih edilmektedir [8-10]. US ile sağ İJV'nin port takmadan hemen önce değerlendirilmesi, başarı şansını artıran, tercih edilen bir yöntemdir [11].

Sol İJV tercih edildiğinde ise duktus torasikus zedelenmesi artmaktadır. US arter ponksiyonu ve pnömotoraks riskini azaltmasına rağmen kılıf ilerletilmesinde, kılavuz tel ve kateter yerleştirmede ortaya çıkabilen bu teknik zorluklarda fayda sağlamamaktadır [11]. SV yol girişiminde US kılavuzluğunun anatomik metoda belirgin üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir [7, 12].

Bu yol kullanıldığında operatör tecrübesi daha çok önem kazanmaktadır.

Cerrahi yöntemle port kateter takılan 550 hastayı değerlendiren bir çalışmada, SV yol kullanılmasının, komplikasyonları bağımsız olarak artırdığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada soldan girişimin ve port kateter ucunun üst VCS'de sonlanmasının da komplikasyon sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Erken komplikasyon %1, toplam komplikasyon %19 sıklıkta gözlenmiştir [13].

Girişimsel radyolojik yöntemle 125 vakaya SV yolla port kateter takılan bir çalışmada pnömotoraks %1,6, erken komplikasyon ise %11,6 sıklığında gözlenmiştir [14].

Hastanemiz girişimsel radyoloji ünitesinde takılan 1418 port vakasının retrospektif olarak incelendiği çalışmada, girişim başarısı %100'dür. Erken komplikasyon sıklığı %2,77 saptanmıştır. Erken komplikasyonların büyük çoğunluğunu lokal hematoma oluşturmuştur. Bu çalışmada %96 sıklıkta sağ İJV kullanılmıştır [3]. Bu bilgiler ışığında görüntüleme eşliğinde port takılacak hastalarda sağ İJV'nin tercih edilmesi daha makul gözükmektedir. Ülkemizde, girişimsel radyoloji kılavuzluğunda, 476 port vakasının uzun dönem sonuçları Çil ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Erken komplikasyon %0,6, enfeksiyon %2, tromboz %1,5, deri perforasyonu

%0,2 ve toplam komplikasyon sıklığı %10,7 olarak bildirilmiştir [15]. Gebauer ve ark. ise, US ve floroskopi kılavuzluğunda 298 hastaya port kateter takılmış ve hastalar prospektif olarak takip edilmiştir. İşlem başarısı %99'dur. Erken komplikasyon oranı %1,3, enfeksiyon %4, tromboz %0,2 ve deri perforasyonu %0,1 sıklıkta izlenmiştir. Toplam komplikasyon oranı %7,7 olarak belirtilmiştir [16].

Bizim çalışmamızda hastaların %92'sinde (458) sağ İJV, %8'inde (40) de sol İJV kullanılmıştır. Başarı oranımız %100'dür. Çalışmamızda pnömotoraks, arter ponksiyonu, pleksus irritasyonu, hava embolisi, aritmi gibi erken dönem komplikasyonları izlenmemiş, sadece minör kanama ve hematoma gelişmiştir. Erken komplikasyon sıklığımızın düşük olması sağ İJV'nin tercih edilmiş olmasına bağlı olabilir.

Görüntüleme eşliğinde girişimlerde tromboz ve enfeksiyon oranları cerrahi vakalara göre düşük saptanmıştır [2]. Portlar SVK'lar arasında en düşük enfeksiyon oranına sahiptir [17]. Çalışmamızda 5 hastada (%1) port cep enfeksiyonu izlenmiştir. Literatürde %0,3-%5 arasında enfeksiyon hızları bildirilmiştir [1, 3, 14]. Hastalarımızın büyük çoğunluğunun malignite nedeniyle kemoterapi aldığı göz önüne alındığında %1 sıklıkta enfeksiyon kabul edilebilir ve literatürle uyumludur (Tablo 3).

Tablo 3. Literatürde port kateter komplikasyonları.

	sayı	pnömotoraks	enfeksiyon	tromboz	deri perforasyonu	toplam komplikasyon
Morris ve ark [1].	102	%0,9	%5	%4	%1	%24
Funaki ve ark [2].	80	% 0	%3	%1	%0	%4
Lorch ve ark [14].	125	%1,6	%2,4	%0	%0,8	%16
Yip ve Funaki [10]	118	%0	%4,2	%1,7	%0,8	%6,8
Çil ve ark [15].	476	%0	%2	%1,5	%0,2	%10,7
Gebauer ve ark [16].	299	%0	%4	%0,2	%0,1	%7,7
Dede ve ark [3].	1418	%0	%0,3	%0,6	%0,8	%4,7
Çalışmamız	498	%0	% 1	%0,8	%0,8	%3,4

Çalışmamızın sınırlılığı port kateterler uzun dönem kullanılmasından dolayı bir kısmının veri toplama sırasında komplikasyonsuz da olsa hasta üzerinde olmasıdır.

Sonuç olarak port kateterlerin radyolojik görüntüleme eşliğinde takılması son zamanlarda tercih edilmeye başlanmıştır. Girişimsel radyoloji ünitelerinde ultrasonografi ve floroskopi kılavuzluğunda, juguler ven yoluyla port kateter takılması başarılı, düşük komplikasyonlu ve güvenilir saptanmıştır. Ultrasonografi kılavuzluğu girişim komplikasyonlarını sıfıra yaklaştırmış, floroskopi kullanılması da kateter ucunun yerini tam ayarlamayı sağlayarak geç dönem komplikasyonları azaltmıştır. Bu durum, port uygulamalarının görüntüleme kılavuzluğunda yapılmasının altın standart haline gelmesi fikrini desteklemektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Morris SL, Jaques PF, Mauro MA. Radiology-assisted placement of implantable subcutaneous infusion ports for long-term venous access. *Radiology* 1992;184:149-151. <https://doi.org/10.1148/radiology.184.1.1609072>
- Funaki B, Szymski GX, Hackworth CA, Rosenblum JD, et al. Radiologic placement of subcutaneous infusion chest ports for long-term central venous access. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1431-1434. <https://doi.org/10.2214/ajr.169.5.9353475>
- Dede D, Akmangit I, Yildirim ZN, Sanverdi E, Sayin B. Ultrasonography and fluoroscopy-guided insertion of chest ports. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1340-1343. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.12.001>
- Namyslowski J, Patel NH. Central venous access: A new task for interventional radiologists. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999;22:355-368.
- Teichgraber UK, Benter T, Gebel M, Manns MP. A sonographically guided technique for central venous access. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:731-733. <https://doi.org/10.2214/ajr.169.3.9275887>
- Denys BG, Uretsky BF. Anatomical variations of internal jugular vein location: impact on central venous access. *Crit Care Med* 1991;19:1516-1519.
- Hind D, Calvert N, McWilliams R, et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:361. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7411.361>
- Tan PL, Gibson M. Central venous catheters: the role of radiology. *Clin Radiol* 2006;61:13-22. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.07.010>
- Trerotola SO, Kuhn-Fulton J, Johnson MS, Shah H, Ambrosius WT, Kneebone PH. Tunneled infusion catheters: increased incidence of symptomatic venous thrombosis after subclavian versus internal jugular venous access. *Radiology* 2000;217:89-93. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.1.r00oc2789>
- Yip D, Funaki B. Subcutaneous chest ports via the internal jugular vein. A retrospective study of 117 oncology patients. *Acta Radiol* 2002;43:371-375.
- Onders RP, Shenk RR, Stellato TA. Long-term central venous catheters: size and location do matter. *Am J Surg* 2006;191:396-399. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.044>
- Bold RJ, Winchester DJ, Madary AR, Gregurich MA, Mansfield PF. Prospective, randomized trial of Doppler-assisted subclavian vein catheterization. *Arch Surg* 1998;133:1089-1093.
- Ignatov A, Hoffman O, Smith B, et al. An 11-year retrospective study of totally implanted central venous access ports: complications and patient satisfaction. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:241-246. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.01.020>
- Lorch H, Zwaan M, Kagel C, Weiss HD. Central venous access ports placed by interventional radiologists: experience with 125 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001;24:180-184. <https://doi.org/10.1007/s002700001721>
- Cil BE, Canyigit M, Peynircioglu B, et al. Subcutaneous venous port implantation in adult patients: a single center experience. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:93-98.
- Gebauer B, El-Sheik M, Vogt M, Wagner HJ. Combined ultrasound and fluoroscopy guided port catheter implantation--high success and low complication rate. *Eur J Radiol* 2009;69:517-522.
- Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993;119:1168-1174.

Teşekkür: Girişimsel işlemlerimiz sırasında bize desteklerinden dolayı yardımcı sağlık personellerimize teşekkür ederiz.

İleri evre halluks rijiduslu hastalarda yerli üretim total eklem artroplastisi ile tedavi sonuçlarımız

Our results with local production total arthroplasty in patients with advanced stage hallux rigidus

Turan Cihan Dülgeroğlu, Nihat Demirhan Demirkıran, Mehmet Erduran

Gönderilme tarihi:28.09.2018

Kabul tarihi:08.02.2019

Özet

Amaç: Bu çalışmada ileri evre halluks rijiduslu hastalarda uyguladığımız 1. Metatarso-falangeal eklem total artroplastisi tedavi sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Coughlin ve Shurnas sınıflamasına göre evre 3 ve 4 halluks rijidus tanılı 18 hastaya yerli üretim total başparmak artroplastisi uygulanmıştır. Ameliyat sonrası en az 12 ay takipli hastalarda retrospektif olarak eklem hareket açıklığı, görsel analog ağrı göstergesi (VAS) ve Amerikan Ortopedik Ayak ve Ayak Bileği Cemiyeti (AOFAS) skorları ile değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya kabul edilen hastaların yaş ortalaması (64,44±7,16) idi. Ortalama takip süresi 18,4±2,43 aydı. 1.metatarso-falangeal eklem total artroplastisi yapılan hastalarda eklem hareket açıklığı ($p=0,001$), VAS ($p<0,001$) ve AOFAS ($p=0,001$) skorlarında ameliyat öncesine göre anlamlı düzelme gözlemlendi. Takip süreleri boyunca implant yetmezliği, kırık oluşumu, enfeksiyon gibi komplikasyonlar gözlemlenmedi.

Sonuç: İleri evre halluks rijidus hastaları için güncel bir tedavi olarak total eklem artroplastisi eklem hareket açıklığında sağladığı artış ve ağrıyı azaltması sayesinde umut vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: Halluks rijidus, dejeneratif artrit, eklem artroplastisi.

Dülgeroğlu TC, Demirkıran ND, Erduran M. İleri evre halluks rijiduslu hastalarda yerli üretim total eklem artroplastisi ile tedavi sonuçlarımız. Pam Tıp Derg 2019;12:215-224.

Abstract

Purpose:The purpose of this study is to evaluate the pain and functional results of first metatarsophalangeal joint total arthroplasty treatment on patients with advanced stage of hallux rigidus.

Materials and Methods: Total joint arthroplasty was applied to 18 patients with stage 3 and 4 hallux rigidus according to Coughlin and Shurnas classification. Range of motion, visual analogue scale (VAS) and American Orthopedic Foot and Ankle Association (AOFAS) scores were evaluated twelve months after surgery.

Results: The average age of the patients was 64.44±7.16. The mean follow-up period was 18.4± 2.43 months. Significant improvement was observed in the range of motion values ($p=0.001$), VAS ($p<0.001$) and AOFAS ($p=0.001$) scores in patients with metatarsophalangeal joint total arthroplasty. Complications such as implant failure, fracture, or infection were not observed during the follow-up period.

Conclusion: Total joint arthroplasty is a promising treatment option for patients with advanced-stage hallux rigidus, providing satisfactory pain and functional results.

Key Words: Hallux rigidus, degenerative arthritis, arthroplasty.

Dülgeroğlu TC, Demirkıran ND, Erduran M. Our results with total joint arthroplasty in patients with advanced stage hallux rigidus. Pam Med J 2019;12:215-224.

Turan Cihan Dülgeroğlu, Dr. Öğr. Üyesi Department of Orthopedics, Dumlupınar University Evliya Celebi Education and Research Hospital, 43040 KÜTAHYA, e-posta: dr_turancihan@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9661-5418)

Nihat Demirhan Demirkıran, Uz. Dr. Department of Orthopedics, Dumlupınar University Evliya Celebi Education and Research Hospital, 43040 KÜTAHYA, e-posta: drdemirhandemirkıran@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0724-9672) (Sorumlu yazar)

Mehmet Erduran, Doç. Dr. Department of Orthopedics, Dokuz Eylül University Hospital 35340, İZMİR, e-posta: dr.erduran@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-0668-7224)

Giriş

Halluks rijidus birinci metatarso-falangeal (1.MTF) ekleminde görülen dejeneratif artrit. Erişkin nüfusun yaklaşık %10'unu etkileyen, 6 ve 7. dekada pik yapan dejeneratif bir hastalıktır [1, 2]. Ağrı ve eklem hareket açıklığında (EHA) azalma tipik klinik bulgularıdır. Çoğunlukla ailesel geçişli olmakla birlikte; kronik travma, kadın cinsiyet ve diğer bazı sebepler etiolojide suçlanmaktadır [3]. İleri evre halluks rijidusun cerrahi tedavisinde günümüzde hala fikir birliği bulunmamaktadır. Halluks rijidus tedavisinde eklem restorasyonu, artrodez veya rezeksiyon artroplastisi seçenekleri ön plana çıkmaktadır ve hastaya uygun tedaviyi belirlerken yaş, aktivite yoğunluğu, artrozun derecesi, hastanın tedaviden beklentisi ve hastalığın evresi göz önüne alınmaktadır [4]. Coughlin ve Shurnas halluks rijidusu EHA, klinik ve radyolojik bulgularına göre sınıflamışlardır [5]. Halluks rijidus tedavisinde erken dönemde plantar gevşetme, çeylectomi, dekompresyon osteotomileri; daha ileri evrelerde ise rezeksiyon interpozisyon artroplastileri, hemiarthroplastisi, total eklem artroplastisi ve artrodez teknikleri tariflenmiştir [6-8]. Rezeksiyon interpozisyon artroplastisi sedanter, yaşlı, düşük fonksiyonel kapasiteli hastalara önerilir. İleri dönem halluks rijidusta düşük aktiviteli hasta grubunda en başarılı tedavi artrodezdır. Ancak artrodezin dezavantajları; ayakkabı giymede zorluk, uzun iyileşme süresi, birinci sıra instabilitesi, parmakta kısalık ve transfer metatarsaljidir [7]. Artroplastisi ile eklem fonksiyonlarının korunması, stabilite, parmak uzunluğunun korunması gibi avantajlar elde edilmektedir. Diğer taraftan artroplastisi uygulamaları sonrası eklem sertliği, sinovit ve subluksasyon gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir [8-10]. Bu çalışmada; konservatif tedaviden fayda görmeyen evre 3 ve 4 halluks rijidus tanılı hastalara uygulanan total artroplastinin erken dönem klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Literatürde farklı materyallerle benzer çalışmalar bulunmaktadır ancak çalışmamız yerli üretim artroplastisi sonuçlarını bildiren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Gereç ve yöntem

2015-2016 yılları arasında evre 3 ve 4 halluks rijidus nedeni ile total eklem artroplastisi uygulanan 26 hasta tarandı. Ameliyat öncesi grafilerinde halluks valgus vb dizilim bozukluğu,

eklem patolojisi, çekiç parmak veya romatolojik hastalıklar gibi eşlik eden hastalıkları olan hastalar dışlanarak; en az 1 yıl takipli izole halluks rigidus tanılı 18 hasta geriye dönük olarak bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların ağrı ve fonksiyonel skorları ile ameliyat öncesi ve sonrası grafileri değerlendirilmeye alındı. (Resim 1 ve 2)



Resim 1a. 58 yaş bayan hastanın ameliyat öncesi grafileri.



Resim 1b. 58 yaş bayan hastanın ameliyat sonrası grafileri.



Resim 2a. 62 yaş bayan hastanın ameliyat öncesi grafileri.



Resim 2b. 62 yaş bayan hastanın ameliyat sonrası grafileri.

Hastalara işlem öncesi cerrahi girişim hakkında detaylı bilgi verilerek ve bilgilendirilmiş onam belgeleri alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Yerli üretim olan EXEN (ALEDA Ankara/Türkiye) dört parçadan oluşan bir sistemdir. Falanks

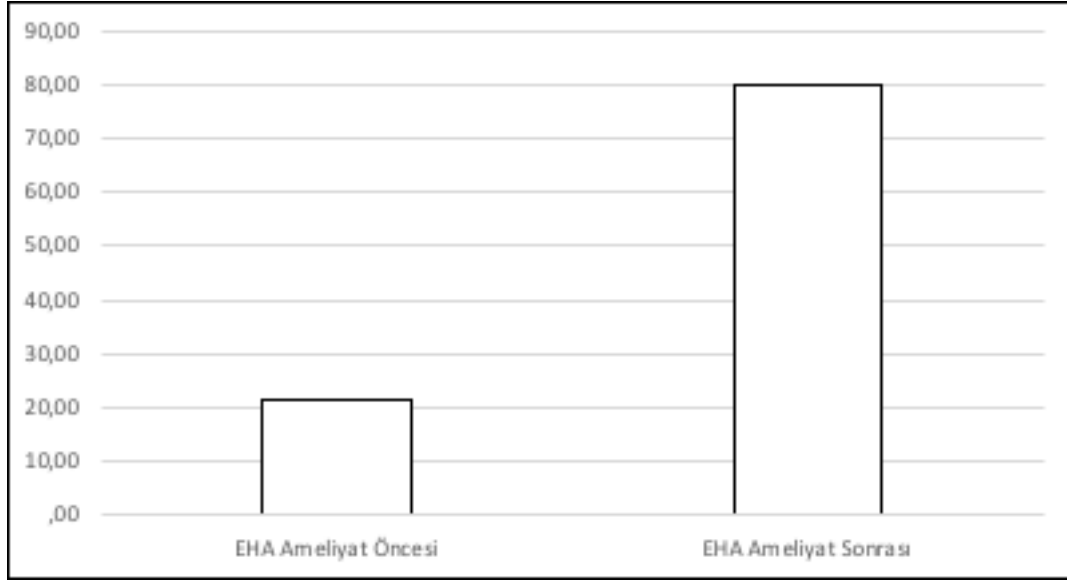
komponentine tespit edilen polietilen insert ve metatarsal komponente tespit edilen parlak kaplamalı parçadan oluşur (Resim 3)



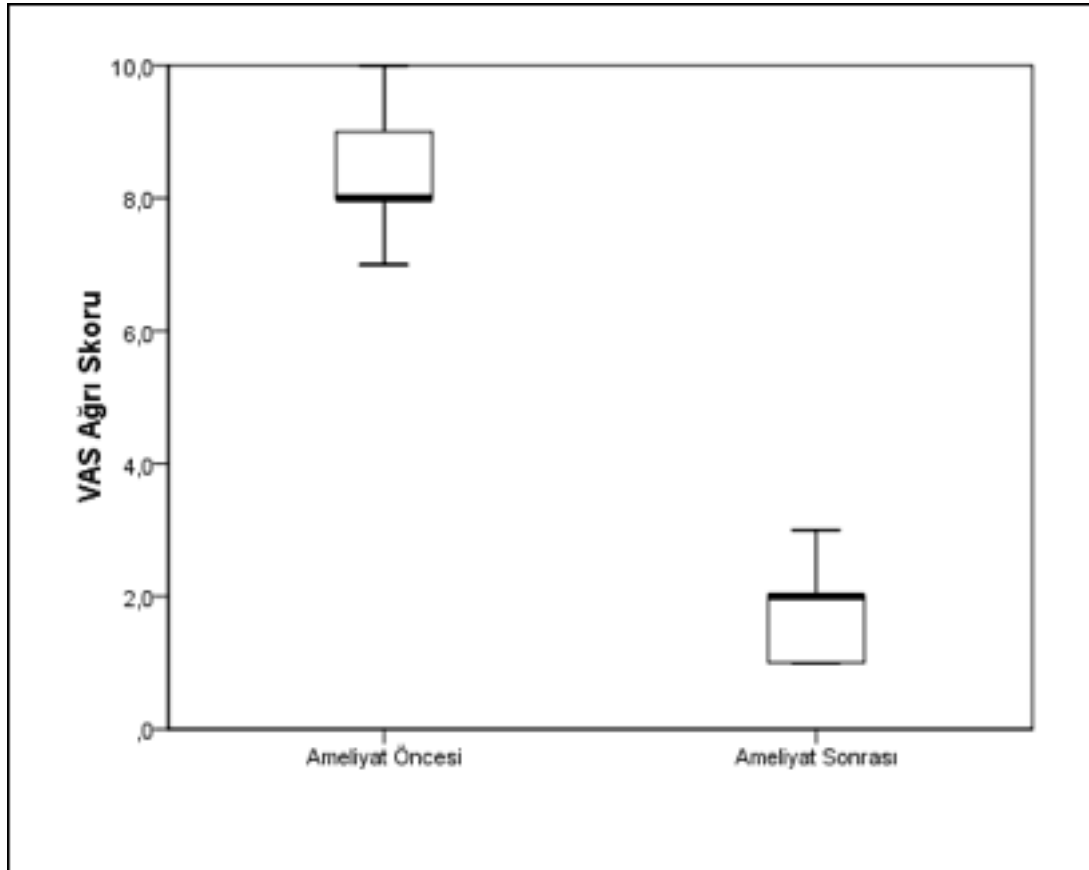
Resim 3. Yerli üretim EXEN/ ALEDA implantın komponentleri.

Cerrahi uygulama

Turnike kontrolü altında elastik bandajla ekstremitenin venöz kanı boşaltıldıktan sonra cerrahi saha povidon iyotla boyandı, ekstremiten iobanlı drape ile örtüldü. Ekstensör hallus longus tendonunun medialinden 1.metatarsophalangeal ekleme dorsal yaklaşımla cilt insizyonu yapıldı. Cilt altı dokular diseksiyon edildi. Ekstensör tendon laterale doğru ekarte edildikten sonra kapsül açıldı ve 1.MTF eklem yüzüne ulaşıldı. Medial ve lateral kollateral ligamanlar korunarak implantasyonu sağlamak için 1.MTF ekleme mobilizasyonu sağlandı. Eklem çevresindeki osteofitler temizlendi. Metatarsal ölçücü ile metatars başının uygun implant boyu ölçüldü. 2mm drill metatars uzun aksına paralel olacak şekilde medulladan gönderildi. Drill ile hole açıldı dorsal kesi bloku yerleştirildi. Metatars başı dorsal kesisi yapıldı daha sonra proksimal falanks sizer kullanılarak proksimal falanks ölçüldü ve uygun implant tespit edildi. Deneme implantlar ile deneme yapıldıktan sonra implantlar yerleştirildi. 1.MTF eklem ROM aralığı kontrol edildi ve irigasyon sonrası katlar anatomik planda kapatıldı. Dren kullanılmadı. Elastik bandaj ile ekstremiten sarıldı. Ameliyat sonrası ekstremiten elevasyonu ve soğuk uygulama yapıldı. Pasif ROM egzersizlerine ameliyat sonrası 1. günde başlandı. Üç hafta boyunca kısmi yük verdirilen hastalara 6 hafta sonunda tam yük verdirildi. Hastalarda cerrahi sonrası erken dönemde enfeksiyon, yara problemi ve geç dönemde implant yetmezliği gibi komplikasyonlar gözlenmedi. Sütürlerin alınmasının ardından hastaların tolere edebildikleri kadar ayakkabı giymelerine ve günlük aktivitelerine dönmelerine müsaade edildi.



Grafik 1. Eklem Hareket Açıklığı değerlendirilmesi.



Grafik 2. VAS Skorları ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırması.

Değerlendirme

AOFAS (The American Orthopedic Foot and Ankle Score) skorumda sisteminde 100 puan üzerinden ağrı (40 puan), (fonksiyon 50 puan) ve implant dizilimi (10 puan) (alignment) değerlendirilir. Çalışmada başka implantla kıyaslama yapılamayacağından dolayı implant dizilimi skorumda yapılmamıştır ve 90 puan üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Hasta dosyasından ameliyat öncesi eklem hareket açıklıkları ve ağrı değerlendirmesi ile AOFAS skorları elde edildi. Ameliyat sonrası en az 12. ayda AOFAS skorları aynı cerrah tarafından değerlendirildi. Ayrıca hastalardan ameliyat öncesi ve sonrası için ağrı değerlendirmesini görsel analog ağrı göstergesi (VAS) üzerinden yapıldı. EHA ölçümü gonyometri ile tek cerrah tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel Yöntem

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM, NY/ABD) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi kullanıldı. Bağımlı nicel değişkenlerin iki tekrarlı ölçümlerinin birbiri ile karşılaştırılmasında parametrik testlerden Paired- Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılır iken parametrik olmayan testlerden Wilcoxon Signed Ranks Test ise Monte Carlo simülasyon sonuçları kullanılarak test edildi. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson Correlation testi ve Spearman's rho testleri kullanılmıştır. Nicel değişkenler tablolarda ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup, 0,05'ten küçük *p* değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların demografik verileri ve Coughlin ve Shurnas evrelemesine göre değerlendirmesi Tablo 1'de verilmiştir. Bu olguların 15'i (%83,3) kadın, 3'ü (%16,7) erkek hastaydı. Ortalama takip süresi 21,27 (en az 18-en çok 23) aydı. Yine olguların 11'inde sağ (%61,1) ve 7'sinde sol (%38,9) ayakta halluks rijidus mevcuttu. 6 hasta (%33,3) evre 3, 12 hasta (%66,7) evre 4 olarak sınıflandı. Hastaların yaş ortalaması 64,5 (en az 47-en çok 74) olarak saptandı. Eklem hareket açıklığı (EHA), VAS ağrı skoru ve AOFAS

skorlarının değerlendirmesi Tablo 2'de verilmiştir. EHA'nın ameliyat öncesi ortalaması (21,39±8,19) (15-45); ameliyat sonrası ortalamasından (80,00±6,42) (65-90) daha düşük olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (*p*=0,001). VAS ağrı skorunun ameliyat öncesi medyanı 8 (7-10) ameliyat sonrası medyan değerinden 2 (1-3) daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (*p*<0,001). AOFAS skorlarının ameliyat öncesi ortalaması (27,22±2,49) (24-32); ameliyat sonrası ortalamasından (77,78±8,47) (65-88) istatistiksel olarak daha düşük bulundu (*p*=0,001) (Tablo 2).

Yaş değişkeninin EHA, VAS ağrı skoru ve AOFAS değişkenlerinin ameliyat öncesi ve sonrası değerleri farkı ve takip süresi ile arasında anlamlı bir ilişki yoktu (*p*>0,05) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada yerli üretim artroplastisi implantlarıyla halluks rijidus tedavisinin eklem hareket açıklıkları, VAS, ve AOFAS skorları yönünden başarılı bir yöntem olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızdaki hastaların ilk ve son kontrolleri arasında ağrıda anlamlı derecede azalma ve fonksiyonel düzelme gözlenmiş ve en az bir yıllık takiplerinde komplikasyona rastlanmamıştır.

Halluks rijidus tedavisinde hastaların en büyük beklentisi ağrının azalması ve rahat mobilizasyondur [11]. Biz de çalışmamızda VAS skorlarında anlamlı bir azalma saptadık. Halluks rijidus da bir diğer cerrahi yöntem olan; eklem hareketini ortadan kaldırarak ağrısız bir metatarso-falangeal eklem elde edildiği artrodez sonrasında da literatürde iyi sonuçlar bildirilmiştir [12-15]. Raikin ve ark. hemiarthroplastisi ile artrodezi karşılaştırdığı çalışmada ağrı skoru ve memnuniyet açısından artrodezi üstün bulmuşlardır [12]. Artrodezi altın standart olarak tanımlayan bir diğer çalışmada ameliyat sonrası yük verme ile %91,1 kaynama bildirilmiştir. Kumar ve ark. yaptıkları çalışmada artrodezi hastalarda %100 başarıdan bahsetmişlerdir [15]. Ancak artrodezin; kaynamama, kaynama gecikmesi, metatarsalji, tarsometatarsal dejeneratif artrit, parmakta kısalık benzeri olumsuz sonuçları olabilmektedir. İlerlemiş halluks rijidusu olan ve günlük hayatta aktif hasta gurubu artrodez fikrine yeterince istekli görünmezler çünkü artrodez günlük aktiviteyi ve yürüyüşü kısıtladığından dolayı hasta için her zaman uyumlu değildir [16].

Tablo 1. Çalışmamızdaki hastaların demografik verileri ile işlem öncesi ve sonrası halluks rijidus evresi, ROM, VAS ve AOFAS değerleri.

Hasta no	cinsiyet	yaş	taraf	evre	ROM		VAS		AOFAS Hallux-First Ray Scale Score	komplikasyon	Takip (ay)	
					Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce			Sonra
1	K	61	R	3	20	75	9	1	27	85	Yok	20
2	K	73	L	4	25	75	8	2	24	75	Yok	21
3	K	72	R	4	20	85	10	2	24	78	Yok	22
4	E	61	L	4	15	80	9	1	24	88	Yok	19
5	K	58	L	3	45	90	8	2	26	85	Yok	20
6	K	62	R	3	20	85	7	1	24	88	Yok	19
7	K	47	R	4	20	85	8	3	28	65	Yok	23
8	K	52	L	4	25	75	9	2	30	66	Yok	23
9	K	62	L	4	20	80	8	2	32	77	Yok	23
10	K	61	R	4	15	70	9	1	29	88	Yok	23
11	K	65	R	4	25	75	8	2	30	66	Yok	22
12	K	72	L	3	20	80	8	1	27	69	Yok	22
13	K	72	R	3	20	85	7	1	26	75	Yok	22
14	K	73	R	4	20	85	8	2	30	66	Yok	21
15	K	74	L	4	25	65	9	3	28	88	Yok	20
16	K	66	R	4	20	85	9	2	27	85	Yok	23
17	E	65	R	3	20	85	7	1	27	85	Yok	20
18	K	65	R	4	20	80	8	2	28	66	Yok	20

Tablo 2. EHA, VAS ve AOFAS skorlarının ameliyat öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi.

	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası	Fark (Ö-S)	P Değeri
	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
EHA	21,39±8,19	80,00±6,42	-58,61±9,82	0,001
AOFAS	27,22±2,49	77,78±8,47	-50,56±8,72	0,001
	Median (Min./Max.)	Median (Min./Max.)	Median (Min./Max.)	
VAS	8 (7/10)	2 (1/3)	6 (5/8)	<0,001

Paired T Test (Bootstrap)-Wilcoxon Signed Ranks Test(monte Carlo)-SS.:Standart Sapma-Min.:Minimum-Max.:Maximum

Tablo 3. Yaşın; EHA, VAS ağrı skoru ve AOFAS ile ilişkisi.

	r	p
Yaş-EHA Fark(Ö-S)	-0,147	0,559
Yaş-VAS Fark(Ö-S)	0,377	0,123
Yaş-AOFAS Fark(Ö-S)	-0,331	0,180
Yaş-Takip Süresi Ay	0,273	0,273
EHA Fark(Ö-S)-VAS Fark(Ö-S)	-0,457	0,057
EHA Fark(Ö-S)-AOFAS Fark(Ö-S)	-0,146	0,563
EHA Fark(Ö-S)-Takip Süresi Ay	-0,365	0,136
VAS Fark(Ö-S)-AOFAS Fark(Ö-S)	-0,030	0,905
VAS Fark(Ö-S)-Takip Süresi Ay	0,303	0,222
AOFAS Fark(Ö-S)-Takip Süresi Ay	-0,074	0,770

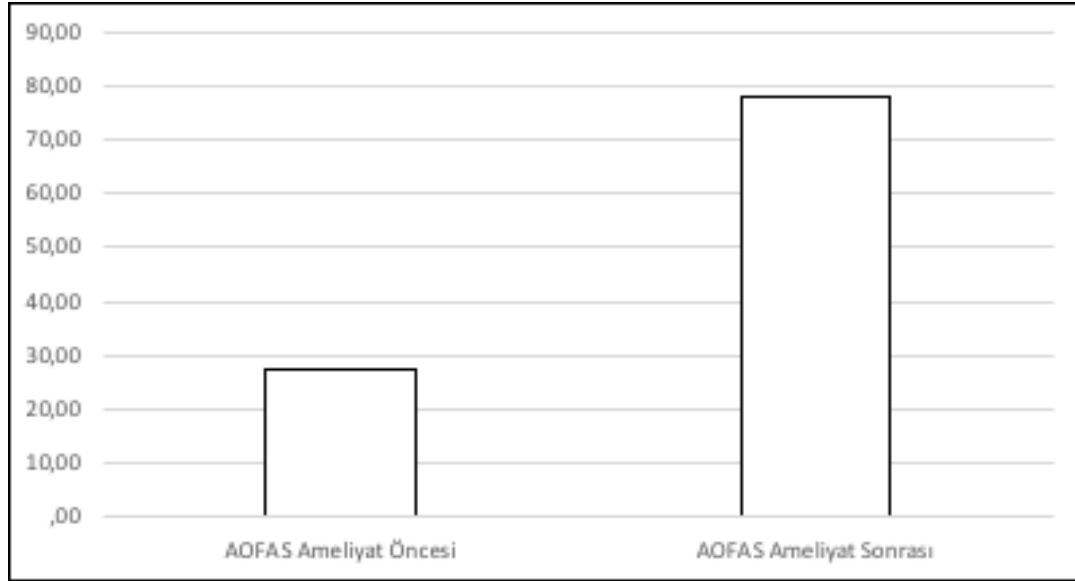
Spearman's rho Test, Pearson Correlation Test-r: Korelasyon Katsayısı

Çalışmamızda hem literatürdeki artrodez sonrası bildirilen düzeylerde ağrıda anlamlı bir azalma saptanmış; hem de total eklem artroplastisi ile metatarsofalangeal eklem hareketi korunmuştur.

İlerlemiş halluks rijidusun tedavisinde bir diğer tedavi alternatifi keller rezeksiyon artroplastisidir. Bu yöntemle uzun dönem takip sonunda %87 başarılı sonuç bildiren çalışmalar mevcuttur [17, 18]. Transfer metatarsalji ve falankstaki aşırı kılma bu cerrahide hasta memnuniyetini azaltan etmenlerdir [19]. Uyguladığımız artroplastisi yöntemiyle ise falanks boyunda herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Çalışmamızdaki 18 hastanın hiçbirisi transfer metatarsalji şikayetleri tariflememiştir.

Artrodez yöntemlerinin tümünde ağrıyı ortadan kaldırmak için metatarsofalangeal

eklemdeki hareket feda edilmektedir. Buna karşın çalışmamızda uygulanan eklem artroplastisi sonrası eklem sabitlenmesinin aksine hareket açıklığının da anlamlı şekilde artırılabilirdiği izlendi. Metatarsofalangeal eklem ağrısız ve stabil biçimde hareketine olanak sağlayabilecek ideal implantın arayışında günümüze kadar; silikon, kobalt krom, titanium implantlar denenmiştir [20]. Seramik implantların erken dönem iyi klinik sonuçları olsa da uzun dönem takipte yüksek revizyon cerrahisi bildirilmiştir [21-23]. Hemiartroplastisi uzun süre kullanılmış bir yöntemdir ancak implant yetmezliği bu implantların yaygın bir sorunudur [24]. Metal veya silikon komponentli yüzey yenileme (resurfacing) artroplastileri ilk önce osteokondral defektlerin tedavisi için geliştirildi ve daha sonra ilerlemiş halluks rijidus tedavisinde kullanılmıştır. Her ne kadar total eklem artroplastisine oranla daha az



Grafik 3. AOFAS Skorları ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırması.

kemik defekti oluşturarak halluks rijidusu tedavi etse de uzun dönemde gevşeme, eklemde sertlik, osteoliz, silikon sinoviti, yumuşak doku reaksiyonu benzeri kötü sonuçlar yayınlanmıştır [25]. Çalışmamızda kullanılan titanyum alaşım ve polietilenden oluşan implantlar ile en az bir yıllık takip sonunda implant yetmezliği izlenmemiş ve hiçbir implant revizyon cerrahisine gitmemiştir.

Cook ve arkadaşlarının yayınladığı meta-analizde eklem artroplastisinin olumlu klinik sonuçlar verdiği bildirilmiştir [26]. Artroplastinin ilk kullanılmaya başladığı yıllarda yetmezlik (loosening) bildirilen birçok yayın literatürde mevcuttur. Seramik implantlar ile artroplasti sonuçlarının incelendiği bir çalışmada iyi klinik sonuçların yanında 18 aylık takip sonrası radyografik olarak belirgin gevşeme bulguları saptanmıştır [27]. Gibson ve ark. yaptıkları çalışmada artroplasti sonrası implant yetmezliklerinden dolayı artrodez sonuçlarını daha başarılı bulmuşlardır [28]. Bir diğer çalışmada total eklem artroplastisi, yüzey yenileme artroplastisi ve artrodez karşılaştırılmış. Her üç tedavide de VAS skoru belirgin azalmış olmasına karşın yalnızca total artroplasti ve yüzey yenileme artroplastisinde AOFAS skorlarında belirgin düzelme gözlemlenmiştir. Bu yönüyle ileri evre halluks rigidus tedavisinde artroplasti güvenilir bir tedavi olarak nitelenmiştir [29]. Biz bu çalışmada press-fit olarak uygulanan parlak kaplama yüzeyli total başparmak artroplastinin erken dönem klinik sonuçlarını sunduk. Çalışma sonunda bu implantla tedavinin eklem hareket açıklıkları,

VAS, AOFAS skorları ve hasta memnuniyeti açısından başarılı olduğunu gösterdik. Bu çalışmada AOFAS skorlama sistemine göre hastaların ilk ve son kontrollerinde ağrıda anlamlı derecede azalma ve fonksiyonel düzelme gözlemlenmiş ve komplikasyona rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından birincisi, karşılaştırmalı tedavi grubu olmamasıdır. Cerrahi alternatifler hastalara sunulduğunda; eklem hareketindeki kısıtlanma nedeniyle hastalar artrodeze isteksiz bulunmuşlardır. Diğer kısıtlılık ise uzun dönem takip sonuçları olmamasıdır. Farklı implantların uygulandığı, prospektif geniş hasta serilerini içeren uzun dönem karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak yerli başparmak artroplastisi EXEN sistemi ile tedavi edilen ileri evre halluks rijidus hastalarının klinik sonuçlarında erken dönem anlamlı iyileşme olduğu görüldü. İleri evre halluks rijidus hastaları için total eklem artroplastisi tatmin edici ağrı ve fonksiyonel sonuçlar sağlayan bir tedavi seçeneğidir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ibrahim T, Beiri A, Azzabi M, Best AJ, Taylor GJ, Menon DK. Reliability and validity of the subjective component of the American Orthopedic Foot and Ankle Society clinical rating scales. J Foot Ankle Surg 2007;46:65-74. <https://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2006.12.002>

2. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int* 1994;15:349-353. <https://dx.doi.org/10.1177/107110079401500701>
3. Coughlin MJ, Shurnas PS. Hallux rigidus: demographics, etiology, and radiographic assessment. *Foot Ankle Int* 2003;24:731-743. <https://dx.doi.org/10.1177/107110070302401002>
4. Valentini R, De Fabrizio G, Piovan G. First metatarsophalangeal joint replacement with total arthroplasty in the surgical treatment of the hallux rigidus. *Acta Biomed* 2014;85:113-117.
5. Coughlin MJ, Shurnas PS. Hallux rigidus. Grading and long-term results of operative treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:2072-2088.
6. Hasselman CT, Shields N. Resurfacing of the first metatarsal head in the treatment of hallux rigidus. *Tech Foot Ankle Surg* 2008;7:31-40. <https://dx.doi.org/10.1097/BTF.0b013e318165c356>
7. Kennedy JG, Chow FY, Dines J, Gardner M, Bohne WH. Outcomes after interpositional arthroplasty for treatment of hallux rigidus. *Clin Orthop Relat Res* 2006;445:210-215. <https://dx.doi.org/10.1097/01.blo.0000201166.82690.23>
8. Fitzgerald JA, Wilkinson JM. Arthrodesis of the metatarsophalangeal joint of the great toe. *Clin Orthop Relat Res* 1981;157:70-77.
9. Yetkin H, Kanatlı U, Songür M. Current treatment methods in hallux rigidus. *TOTBID Dergisi* 2006;6:95-100.
10. Yee G, Lau J. Current concepts review: Hallux rigidus. *Foot Ankle Int* 2008;29:637-646. <https://dx.doi.org/10.3113/FAI.2008.0637>
11. Lundeberg T, Lund I, Dahlin L, et al. Reliability and responsiveness of three different pain assessments. *J Rehabil Med* 2001;33:279-283.
12. Raikin SM, Ahmad J, Pour AE, Abidi N. Comparison of arthrodesis and metallic hemiarthroplasty of the hallux metatarsophalangeal joint. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1979-1985. <https://dx.doi.org/10.2106/JBJS.F.01385>
13. Berlet GC, Hyer CF, Glover JP. A retrospective review of immediate weightbearing after first metatarsophalangeal joint arthrodesis. *Foot Ankle Spec* 2008;1:24-28. <https://dx.doi.org/10.1177/1938640007311920>
14. Hyer CF, Glover JP, Berlet GC, Lee TH. Cost comparison of crossed screws versus dorsal plate construct for first metatarsophalangeal joint arthrodesis. *J Foot Ankle Surg* 2008;47:13-18. <https://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2007.08.016>
15. Kumar S, Pradhan R, Rosenfeld PF. First metatarsophalangeal arthrodesis using a dorsal plate and a compression screw. *Foot Ankle Int* 2010;31:797-801. <https://dx.doi.org/10.3113/FAI.2010.0797>
16. Ter Keurs EW, Wassink S, Burger BJ, Hubach PC. First metatarsophalangeal joint replacement: Long-term results of a double stemmed flexible silicone prosthesis. *Foot Ankle Surg* 2011;17:224-227. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fas.2010.08.001>
17. Vallier GT, Peterson SA, LaGrone MO. The Keller resection arthroplasty: A 13- year experience. *Foot Ankle Int* 1991;11:187-194.
18. Hamilton WG, O'Malley MJ, Thompson FM, Kovatis PE. Capsular interposition arthroplasty for severe hallux rigidus. *Foot Ankle Int* 1997;18:68-70.
19. Akkurt MO, Şeşen H, Özdemir M, Çatma MF, Demirkale İ. Reduced postoperative functional length ratio influences patient satisfaction in first metatarsophalangeal joint replacement. *J Foot Ankle Surg* 2016;55:743-747. <https://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2016.02.007>
20. Meriç G, Erduran M, Atik A, Köse Ö, Ulusal AE, Akseki D. Short-term clinical outcomes after first metatarsal head resurfacing hemiarthroplasty for late stage hallux rigidus. *J Foot Ankle Surg* 2015;54:173-178. <https://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2014.10.016>
21. Duncan NS, Farrar NG, Rajan RA. Early results of first metatarsophalangeal joint replacement using the ToeFit-Plus™ prosthesis. *J Foot Ankle Surg* 2014;53:265-268. <https://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2014.01.008>
22. Redfern DJ, Coleridge SD, Bendall SP. Early failure of the Moje screw-fit ceramic metatarsophalangeal joint replacement. *Foot* 2003;13:204-208. <https://dx.doi.org/10.1016/j.foot.2003.07.001>
23. Nagy MT, Walker CR, Sirikonda SP. Second-generation ceramic first metatarsophalangeal joint replacement for hallux rigidus. *Foot Ankle Int* 2014;35:690-698. <https://dx.doi.org/10.1177/1071100714536539>
24. Erdil M, Bilsel K, Imren Y, et al. Metatarsal head resurfacing hemiarthroplasty in the treatment of advanced stage hallux rigidus: outcomes in the short-term. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2012;46:281-285.
25. Titchener AG, Duncan NS, Rajan RA. Outcome following first metatarsophalangeal joint replacement using TOEFIT-PLUS™: A mid-term alert. *Foot Ankle Surg* 2015;21:119-124. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fas.2014.10.005>
26. Cook E, Cook J, Rosenblum B, Landsman A, Giurini J, Basile P. Meta-analysis of first metatarsophalangeal joint implant arthroplasty. *J Foot Ankle Surg* 2009;48:180-190. <https://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2008.10.009>
27. Chee YH, Clement N, Ahmed I, Thomson CE, Gibson JN. Functional outcomes following ceramic total joint replacement for hallux rigidus. *Foot Ankle Surg* 2011;17:8-12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fas.2009.11.005>

28. Gibson JN, Thomson CE. Arthrodesis or total replacement arthroplasty for hallux rigidus: a randomized controlled trial. *Foot Ankle Int* 2005;26:680-690. <https://dx.doi.org/10.1177/107110070502600904>
29. Erdil M, Elmadağ NM, Polat G, et al. Comparison of arthrodesis, resurfacing hemiarthroplasty, and total joint replacement in the treatment of advanced hallux rigidus. *J Foot Ankle Surg* 2013;52:588-593. <https://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2013.03.014>

Tıp fakültesi öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları

Attitudes of medical students towards gender roles

Volkan Zeybek, Meliz Kurşun

Gönderilme tarihi: 08.10.2018

Kabul tarihi:18.03.2019

Özet

Amaç:Toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin sonuçları arasında olan istenmeyen cinsel ilişki ve gebelik, sağlıksız düşüklükler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve şiddet gibi sağlığı bozan etmenlerin sonuçlarıyla başa çıkma ve doğru yönlendirme konusunda sağlık çalışanlarının önemli sorumlulukları bulunmaktadır. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları ve tutumlarını etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla bu araştırma yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem:Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gören ve çalışmaya katılmayı kabul eden 276 kadın, 234 erkek, toplam 510 öğrenci araştırma grubunu oluşturmuştur. Veri toplama aracı olarak 38 sorudan ve 5 alt skaladan oluşan Toplumsal Cinsiyet Rollerine Tutum Ölçeği (TCRTÖ) (Cronbach Alfa Güvenirlik Katsayısı 0,92) ve sosyo-demografik özellikleri sorgulayan bilgi formu kullanılmıştır. Ölçeklerin değişken düzeyleri açısından normal dağılıma uygunluğu, örneklem sayısına göre "Kolmogorov-Smirnov" ve "Shapiro-Wilk" testleriyle belirlenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde ise "Student t-test" ve "Kruskal-Wallis H" istatistikleri yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular:Öğrencilerin TCRTÖ toplam ve alt grup puan ortancaları ile cinsiyet, aile tipi, ailenin ekonomik durumu, kardeş sayısı, annenin eğitim durumu, babanın eğitim durumu, annenin çalışma durumu, doğum yeri ve uzun süre yaşadığı yer arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır.

Sonuç:Çalışmamızın bulgularına göre tıp fakültesi öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumunu, sosyo-demografik özellikleri etkilemektedir. Mezuniyet öncesi tıp eğitiminde birinci sınıftan itibaren toplumsal cinsiyet eşitliğine duyarlı eğitim programlarının müfredata eklenerek yapılandırılmasının toplumsal cinsiyet eşitsizliğinden kaynaklanan sağlık problemlerinin çözülmesinde önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Toplumsal cinsiyet, tıp fakültesi öğrencisi, tutum.

Zeybek V, Kurşun M. Tıp fakültesi öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları. Pam Tıp Derg 2019;12:225-233.

Abstract

Purpose:Among the consequences of gender inequality, health workers have important responsibilities in dealing with the consequences of health-disrupting factors such as sexual assault and unintended pregnancy, unhealthy miscarriages, sexually transmitted diseases and violence. We aimed to detect the attitudes towards gender roles and predictors of such attitudes in medical school students affiliated at the Pamukkale University School of Medicine.

Materials and Methods:276 women, 234 men totally 510 students volunteered for the study. The Gender Roles Attitude Scale and data collection sheet were used in the current study. This scale consists of 38 items. The highest point that may be received from the scale is 190 and the lowest is 38. Receiving high points means having an egalitarian attitude. There are five sub-dimensions of the scale and they are; egalitarian gender, woman gender, gender at marriage, traditional gender and male gender roles. In statistical analyses of the data for the independent variables, the Student t- test and Kruskal Wallis Test were used.

Results:It was found that the difference between TCRT total and subgroup score median and gender, family type, family economic status, number of siblings, mother's education level, father's educational status, mother's working status, place of birth and place of residence were statistically significant.

Conclusion:According to the findings of our study, the socio-demographic characteristics affect the attitudes of the medical school students towards gender roles. We believe that it is important to solve the health problems arising from gender inequality by integrating the education programs that are sensitive to gender equality in the curriculum of undergraduate medical education from the first class.

Key Words: Gender, medical faculty student, attitude.

Zeybek V, Kurşun M. Attitudes of medical students towards gender roles. Pam Med J 2019;12:225-233.

Volkan Zeybek, Dr. Öğr. Üyesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: vzeybek@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-8079-2671) (Sorumlu yazar)

Meliz Kurşun, Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: mkursun@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-3167-2267)

Giriş

Cinsiyet ve toplumsal cinsiyet kavramları çoğu kez birbirine karıştırılmıştır. Oysaki “cinsiyet” kişinin kadın ya da erkek olarak gösterdiği genetik, fizyolojik ve biyolojik özellikleri, “toplumsal cinsiyet” kavramı ise, toplumun verdiği roller, görev ve sorumluluklar, toplumda eril düşünce tarafından oluşturulmuş algılar, beklentiler ile ilgili sosyoekonomik ve kültürel belirleyicileri olan bir kavramdır [1, 2].

Kadının ve erkeğin rolleri, aslında toplumsal cinsiyet temelinde tanımlanmış olmasına rağmen, biyolojik cinsiyet esasında tanımlanmış gibi düşünülmektedir. Bu anlayış, kadının erkekten farklı olduğu, ayrı roller oynaması, erkekten ayrı bir dünyada yaşaması gerektiği şeklindeki yargıların gelişmesine kaynaklık etmektedir. Bu nedenle toplumsal cinsiyet, erkek ya da kadınların birbirlerinden farklı olmalarına yol açan fiziksel niteliklere değil, erkeklik ve kadınlık hakkındaki toplum tarafından oluşturulmuş özelliklere göndermede bulunmaktadır [3, 4].

Toplumsal cinsiyet rollerinin toplumsal yaşama ilişkin yansımaları geleneksel ve eşitlikçi roller olarak kadın ve erkeklerin yaşamını farklı yönlerde şekillendirmektedir. Geleneksel roller içerisinde toplum tarafından kadına yüklenen roller; çocuk doğurma ve büyütme, temizlik yapma, bulaşık yıkama, yemek pişirme gibi ev işlerinden sorumlu olma, kendilerinden önce eşlerinin ve çocuklarının ihtiyaçlarını karşılama, onların mutluluğu ve rahatı için kendi isteklerinden ödün verme, iş hayatında aktif olmama gibi eşitlikçi olmayan sorumluluklardır. Erkekler için yüklenen geleneksel roller ise; ev dışında çalışma, aileleri için zorluklarla mücadele etme, evin geçiminden sorumlu olma, parasal kaynaklar üzerinde kontrol sahibi olma ve evin reisi olma gibi eşitlikçi olmayan sorumlulukları içermektedir. Toplum tarafından kadın ve erkeğe yüklenen eşitlikçi roller ise; aile, çalışma, evlilik ve eğitim yaşamında kadın ve erkeğin eşit olarak sorumlulukları paylaşmaları olarak belirtilmektedir [5, 6].

Toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin net olarak ortaya çıktığı temel alanlardan biri sağlık hakkına erişim ve üreme sağlığı hakkı ile ilgilidir. Kadınlar için biyolojik cinsiyete bağlı hastalık durumlarının dışında toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin sonuçları olan istenmeyen cinsel

ilişki ve gebelik, sağlıksız düşükler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve şiddet gibi sağlığı bozan etmenler vardır [7]. Ayrıca, Kadına Yönelik Şiddet ve Aile İçi Şiddetin Önlenmesi ve Bunlarla Mücadeleye Dair Avrupa Konseyi Sözleşmesi'nde “Kadına karşı şiddetin yapısal özelliğinin toplumsal cinsiyete dayandığını ve kadına karşı şiddetin, kadınların erkeklerle nazaran daha ast bir konuma zorlandıkları en önemli sosyal mekanizmalardan biri olduğunun bilincinde olunduğu” vurgulanmaktadır.

Toplumsal cinsiyet rollerinden köken alan kadına yönelik şiddetin sonuçlarıyla başa çıkma ve doğru yönlendirme konusunda sağlık çalışanlarının önemli sorumlulukları bulunmaktadır. Bu nedenle tıp eğitiminde, toplumsal cinsiyete duyarlı eğitim modellerinin uygulanmasının önemli olduğu belirtilmektedir [8-10]. Toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin durum saptaması toplumsal cinsiyet duyarlı eğitim modellerinin geliştirilmesi için önemli bir basamaktır [2]. Toplumsal cinsiyete duyarlı tıp eğitimi sağlık hizmeti sunumunda kadından yana pozitif ayrımcılığı gözetir, eşitsizlikleri kapatmaya çalışır ve biyolojik-toplumsal cinsiyete dair süreçleri, durumları ve tedavileri kapsar [11].

Bu araştırmada Tıp Fakültesi'nde öğrenim gören öğrencilerin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları ve tutumlarını etkileyen demografik faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu araştırmanın evreni, 2017-2018 yılında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim gören 1203 öğrencinin tümü olarak planlanmıştır. Veri toplama formlarını eksiksiz bir şekilde doldurulmaması dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Ayrıca kayıtlı 128 dönem 6 öğrencisine dağıtılan formlardan yalnızca 10'unun (%7,8) eksiksiz doldurduğu anlaşılmış olup, bu sayı istatistiksel analiz sonuçlarını olumsuz etkileyeceği için dönem 6 öğrencilerinin verileri çalışmaya dahil edilmemiştir. Verilerin toplanması, ilk 3 dönem öğrencilerine probleme dayalı öğrenme oturumları öncesinde, dönem 4 ve 5 öğrencilerine sunum salonlarında sunum aralarında, araştırmanın amacı anlatılarak sözel gönüllü onamı alındıktan sonra formların dağıtılıp oturum ve sunumların ardından toplanması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Toplam 1075 öğrenciden 510'u (%47,4) dağıtılan veri

toplama formlarını eksiksiz şekilde doldurmuştur. Formlar öğrencilere toplu halde dağıtıldığından, karşılıklı görüşme şeklinde uygulanmadığından planlanan sayıya ulaşılamamıştır.

Araştırmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.01.2018 tarih ve 60116787-020/4292 sayılı izin yazısı alınmıştır.

Bu araştırmada veri toplamak amacıyla öğrencilerin demografik özelliklerini belirlemek için hazırlanmış olan veri formu ile Zeyneloğlu tarafından geliştirilen "Toplumsal Cinsiyet Rollerini Tutum Ölçeği" (TCRTÖ) (Cronbach Alfa Güvenilirlik Katsayısı 0,92) kullanılmıştır [12].

Bu ölçek 38 madde ve beş alt boyut içermektedir. Alt boyutlar; bireylerin cinsiyet ayrımı yapmadan günlük yaşamdaki rol ve sorumlulukları eşit olarak paylaşmalarını ifade eden 8 maddelik '*eşitlikçi cinsiyet rolü*', toplum tarafından kadına yüklenen rol ve sorumlulukları ifade eden 8 maddelik '*kadın cinsiyet rolü*', toplum tarafından bireylere evlilik yaşamında yüklenen rol ve sorumlulukları ifade eden 8 maddelik '*evlilikte cinsiyet rolü*', toplum tarafından kadın ve erkeğe günlük hayatta yüklenen rol ve sorumlulukları ifade eden 8 maddelik '*geleneksel cinsiyet rolü*' ve toplum tarafından erkeğe yüklenen rol ve sorumlulukları ifade eden 6 maddelik '*erkek cinsiyet rolü'nden oluşmaktadır*'. Ölçekte yer alan ifadeler arasında 1, 4, 8, 12, 13, 18, 19, 20, 21, 22, 26 ve 27 nolu maddeler eşitlikçi tutum cümlelerini; 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 ve 38 nolu maddeler ise geleneksel tutum cümlelerini içermektedir (Tablo 1). 5'li likert tipindeki bu ölçek, öğrencilerin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin eşitlikçi tutum cümlelerine; 'tamamen katılıyor' ise 5 puan, 'katılıyor' ise 4 puan, 'kararsız' ise 3 puan, 'katılmıyor' ise 2 puan, 'kesinlikle katılmıyor' ise 1 puan olacak şekilde puanlandırılmıştır. Bu puanlama sonucuna göre en yüksek puan '190', en düşük puan ise '38' olarak hesaplanmıştır. Ölçekten alınan en yüksek değer, öğrencinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin 'eşitlikçi tutuma sahip' olduğunu, en düşük değer ise, öğrencinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin 'geleneksel tutuma sahip' olduğunu göstermektedir.

Çalışmadan elde edilen veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21.0

bilgisayar programında değerlendirilmiştir. Araştırmada öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri bağımsız değişken, TCRTÖ puanları ise, bağımlı değişkenleri oluşturmaktadır. Verilerin değerlendirmesi için ortalama, standart sapma, yüzdelik dağılımlar, student-t testi ve Kruskal Wallis H analizi yapılmıştır. İstatistiksel testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

Bulgular

Katılımcıların %24,3'ü dönem 1, %22,4'ü dönem 2, %23,3 dönem 3, %9,8'i dönem 4, %20 ,2'si dönem 5 öğrencisiydi ve yaş ortalamaları $21,2 \pm 2,33$ idi. Araştırma grubunun %54,1'i kadın öğrencilerden oluşmaktaydı. %64,9'unun en uzun süre yaşadığı yer ve %63,1'inin doğduğu yer şehir merkezidir. Ebeveyn eğitim düzeyleri incelendiğinde annelerin %24,9'unun, babaların %14,9'unun ilköğretim ve altında eğitime sahip olduğu saptanmıştır. Öğrencilerin annelerinin %44,7'si herhangi bir işte çalışmakta veya emeklidir. Ailesinin gelir düzeyi için öğrencilerin %53,5'i 1500- 5000TL şeklinde yanıt vermiştir (Tablo 2). TCRTÖ'ne verilen yanıtlara göre puan ortalamaları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 3'te öğrencilerin "Toplumsal Cinsiyet Rollerini Tutum" ölçeğinden aldıkları toplam ve alt boyut puanlarına ait tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır. "Toplumsal Cinsiyet Rollerini Tutum" ölçeğinden elde edilen toplam puan $162,85 \pm 21,81$ olup, öğrencilerin aldığı en düşük puan 38 ve en yüksek puan ise 190 olarak belirlenmiştir. Öğrencilerin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumlarının eşitlikçi yönde olduğu görülmektedir.

Cinsiyet, anne eğitim düzeyi ve baba eğitim düzeyi değişkenleri arasında TCRTÖ toplam puan ortalamaları ve tüm alt boyut puan ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca annenin çalışması, en uzun süre yaşanan yer, doğum yeri, aile gelir düzeyi ve kardeş sayısı değişkenleri arasında TCRTÖ ve bazı alt boyut puan ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4). Öğrencilerin kayıtlı oldukları dönem, babanın çalışma durumu, aile tipi, mezun olunan lise türü değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 1. Öğrencilerin TCRTÖ maddelerine yanıtlarının dağılımı (%).

Tutum İfadeleri	ortalama±SS
1. Kızlar, ekonomik bağımsızlıklarını kazandıklarında ailelerinden ayrı yaşayabilmelidir. (K)	4,31±0,98
*2. Erkeğin evde her dediği yapılmalıdır. (Ev)	4,53±0,83
*3. Kadının yapacağı meslekler ile erkeğin yapacağı meslekler ayrı olmalıdır. (G)	3,88±1,14
4. Evlilikte çocuk sahibi olma kararını eşler birlikte vermelidir. (Eş)	4,76±0,73
*5. Bir genç kızın evleneceği kişiyi seçmesinde son sözü baba söylemelidir. (K)	4,3±0,91
*6. Kadının erkek çocuk doğurması onun değerini artırır. (Ev)	4,76±0,68
*7. Kadının doğurganlık özelliği nedeniyle, iş başvurularında erkekler tercih edilmelidir. (G)	4,57±0,85
8. Ailede ev işleri, eşler arasında eşit paylaşılmalıdır. (Eş)	4,36±0,97
*9. Kadının yaşamıyla ilgili kararları kocası vermelidir. (Ev)	4,58±0,78
*10. Kadınlar kocalarıyla anlaşamadıkları konularda tartışmak yerine susmayı tercih etmelidir. (Ev)	4,44±0,91
*11. Bir genç kız, evlenene kadar babasının sözünü dinlemelidir. (G)	3,54±1,22
12. Ailenin maddi olanaklarından kız ve erkek çocuk eşit yararlanmalıdır. (Eş)	4,69±0,75
13. Çalışma yaşamında kadınlara ve erkeklere eşit ücret ödenmelidir. (Eş)	4,52±0,96
*14. Bir erkeğin karısını aldatması normal karşılanmalıdır. (Ev)	4,83±0,62
*15. Kadının çocuğu olmuyorsa erkek tekrar evlenmelidir. (Ev)	4,61±0,81
*16. Kadının temel görevi anneliktir. (K)	3,88±1,25
*17. Evin reisi erkektir. (G)	4,00±1,34
18. Dul kadın da dul erkek gibi yalnız başına yaşayabilmelidir. (Eş)	4,54±0,81
19. Bir genç kızın, flört etmesine ailesi izin vermelidir. (K)	3,86±1,15
20. Ailede kararları eşler birlikte almalıdır. (Eş)	4,75±0,63
21. Bir kadın akşamları tek başına sokağa çıkabilmelidir. (K)	4,51±0,83
22. Eşler boşandığında mallar eşit paylaşılmalıdır. (Eş)	4,40±0,99
*23. Kız bebeğe pembe, erkek bebeğe mavi renkli giysiler giydirilmelidir. (G)	3,86±1,07
*24. Erkeğin en önemli görevi evini geçindirmektir. (G)	3,46±1,34
*25. Erkeğin maddi gücü yeteriyse kadın çalışmamalıdır. (G)	4,15±1,05
26. Evlilikte, kadın istemediği zaman cinsel ilişkiyi reddetmelidir. (Ev)	4,32±0,99
27. Mesleki gelişme fırsatlarında kadınlara ve erkeklere eşit haklar tanınmalıdır. (Eş)	4,66±0,74
*28. Evlilikte erkeğin öğrenim düzeyi kadından yüksek olmalıdır. (Er)	4,21±1,01
*29. Bir kadın cinsel ilişkiyi evlendikten sonra yaşmalıdır. (K)	3,14±1,36
*30. Ailede erkek çocuğun öğrenim görmesine öncelik tanınmalıdır. (Er)	4,52±0,90
*31. Erkeğin evleneceği kadın bakire olmalıdır. (K)	3,77±1,28
*32. Alışveriş yapma, fatura ödeme gibi ev dışı işlerle erkek uğraşmalıdır. (G)	3,77±1,19
*33. Erkekler statüsü yüksek olan mesleklerde çalışmalıdır. (Er)	3,93±1,12
*34. Ailede kazancın nasıl kullanılacağına erkek karar vermelidir. (Er)	4,32±0,93
*35. Bir erkek gerektiğinde karısını dövmelidir. (Er)	4,84±0,60
*36. Evlilikte gebelikten korunmak sadece kadının sorumluluğudur. (Ev)	4,73±0,66
*37. Bir kadın hastaneye gittiğinde kadın doktora muayene olmalıdır. (K)	4,47±0,90
*38. Evlilikte erkeğin yaşı kadından büyük olmalıdır. (Er)	3,88±1,16

* Tutum ölçeği değerlendirilirken ankette bulunan negatif yönlü geleneksel tutum ifadeleri tersine puanlandırıldı. Eş: Eşitlikçi cinsiyet rolü K: Kadın cinsiyet rolü Ev: Evlilikte cinsiyet rolü G: Geleneksel cinsiyet rolü Er: Erkek cinsiyet rolü

Tablo 2. Öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri.

	Sayı (n)	(%)
Cinsiyet		
Kadın	276	54,1
Erkek	234	45,9
Anne Eğitim Düzeyi		
İlkokul ve altı	127	24,9
Ortaokul- lise	194	38,0
Üniversite	189	37,1
Baba eğitim düzeyi		
İlkokul ve altı	76	14,9
Ortaokul- lise	153	30,0
Üniversite	281	55,1
Anne çalışma durumu		
Çalışıyor/emekli	228	44,7
Çalışmıyor/ev hanımı	282	55,3
Baba çalışma durumu		
Çalışıyor/emekli	501	98,2
Çalışmıyor	9	1,8
Doğum yeri		
Şehir merkezi	322	63,1
Köy/ilçe	188	36,9
En uzun süre yaşadığı yer		
Şehir merkezi	331	64,9
Köy/ilçe	179	35,1
Aile geliri		
0- 1600tl	30	5,9
1600- 5000tl	273	53,5
5000-10000tl	183	35,9
10000tl ve üzeri	24	4,7

Tablo 3. Öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rolleri tutum ölçeği sonuçları.

Alt Boyutlar	Ort±SS*	Min-Max
Eşitlikçi Cinsiyet Rolü	36,68±4,50	8-40
Kadın Cinsiyet Rolü	32,32±5,94	8-40
Evlilikte Cinsiyet Rolü	36,83±4,49	8-40
Geleneksel Cinsiyet Rolü	31,27±6,37	8-40
Erkek Cinsiyet Rolü	25,72±4,09	6-30
Toplam	162,85±21,81	38-190

Tablo 4. Öğrencilerin toplumsal cinsiyet rolleri tutumlarının demografik özelliklere göre analiz sonuçları.

		n	Toplam ort±SS	Eşitlikçi	Kadın	Evlilikte	Geleneksel	Erkek
Cinsiyet	Kadın	276	169,9±16,12	37,8±3,2	33,6±5,2	38,3±2,6	33,3±5,3	26,7±3,3
	Erkek	234	154,4±24,4	35,2±5,2	30,7±6,3	35,1±5,5	28,8±6,6	24,5±4,5
			p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*
Anne çalışma durumu	Çalışıyor	282	160,4±20,1	36,4±3,9	31,2±6,1	36,7±3,8	30,5±6,1	25,4±3,8
	Çalışmıyor	228	165,8±23,4	36,9±5,1	33,6±5,5	37,0±5,1	32,1±6,4	26,0±4,3
			p:0,006*	p:0,225	p:<0,001*	p:0,469	p:0,003*	p:0,114
Doğum yeri	Şehir merkezi	322	165,1±20	37,1±4,0	33,0±5,5	37,2±3,8	31,8±6,1	25,9±3,8
	İlçe/Köy	188	158,9±24	36,0±5,1	31,1±6,3	36,1±5,3	30,3±6,6	25,3±4,4
			p:0,002*	p:0,012*	p:0,001*	p:0,007*	p:0,014*	p:0,102
En uzun süre yaşadığı yer	Şehir merkezi	331	164,9±21,5	36,9±4,4	33,0±5,7	37,1±4,3	31,8±6,2	25,9±4,0
	İlçe/Köy	179	158,9±21,7	36,1±4,6	30,7±6,0	36,2±4,7	30,1±6,4	25,3±4,0
			p:0,003*	p:0,055	p<0,001*	p:0,05	p:0,004*	p:0,132
Anne eğitim durumu	İlkokul ve altı (1)	127	157,7±21,0	36,0±4,4	30,5±6,1	36,3±4,2	29,8±6,6	24,9±4,1
	Ortaokul/ Lise (2)	194	161,7±20,5	36,3±4,4	31,8±5,8	36,8±4,0	30,9±6,2	25,7±3,5
	Üniversite (3)	189	167,4±22,7	37,3±4,5	34,0±5,5	37,2±5,0	32,6±6,0	26,1±4,4
			p<0,001**	p:0,002** (1-3)(2-3)	p<0,001** (1-3)(2-3)	p:0,001** (1-3)(2-3)	p<0,001** (1-3)(2-3)	p:0,003** (1-3)
Baba eğitim durumu	İlkokul ve altı (1)	76	157,0±19,9	36,0±4,6	30,4±6,4	36,4±3,5	29,3±6,5	24,7±3,9
	Ortaokul/ Lise (2)	153	160,5±21,0	36,2±4,2	31,7±5,8	36,4±4,7	30,6±6,1	25,4±4,2
	Üniversite (3)	281	165,6±22,3	37,0±4,5	33,1±5,7	37,1±4,5	32,1±6,3	26,1±4,0
			p<0,001** (1-3)(2-3)	p:0,013** (1-3)(2-3)	p<0,001** (1-3)(2-3)	p:0,003** (1-3)(2-3)	p:0,001** (1-3)(2-3)	p:0,006** (1-3)(2-3)
Aile gelir düzeyi	0-1600 TL (1)	30	153,5±23,0	35,4±4,4	29,2±7,4	35,2±3,9	28,9±6,8	24,6±4,2
	1600-5000 TL (2)	273	162,3±21,2	36,6±4,3	31,7±5,8	37,0±4,4	31,2±6,1	25,6±4,1
	5000-10000 TL (3)	183	165,0±21,5	36,9±4,6	33,4±5,4	36,9±4,5	31,8±6,3	25,9±3,8
	>10000 TL (4)	24	163,2±26,1	36,7±4,5	34,1±6,0	36,0±5,4	30,8±7,8	25,4±5,0
			p:0,026** (1-3)	p:0,157	p<0,001** (1-3)(1-4)(2-3)	p:0,018** (1-2)(1-3)	p:0,149	p:0,406
Kardeş sayısı	Yok (1)	70	167,4±20,0	37,4±3,7	33,6±5,4	37,3±4,1	32,7±5,7	26,3±3,9
	1 (2)	201	165,2±21,5	36,7±4,7	33,4±5,5	36,9±4,6	31,8±6,2	26,1±3,8
	2 (3)	135	160,5±23,5	36,4±4,7	31,6±5,8	36,5±5,0	30,5±6,6	25,2±4,6
	3 (4)	76	160,3±19,3	36,3±4,1	31,1±5,8	36,9±3,4	30,6±6,1	25,3±3,5
	4 ve üzeri (5)	28	152,5±21,3	36,2±4,3	27,5±7,4	35,8±3,7	28,3±6,7	24,5±4,5
				p<0,001** (1-5) (2-5)	p:0,378	p<0,001** (1-5)(2-5)(2-4)	p:0,07	p:0,013** (1-5)

*Student t test kullanılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. **Kruskal Wallis H kullanılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tartışma

Bu çalışmada katılımcıların TCRTÖ'nden aldıkları toplam ve 5 alt boyuttan aldıkları puan ortalamaları (Tablo 3) göz önüne alındığında, katılımcıların genel olarak eşitlikçi toplumsal cinsiyet rol tutumlarına sahip oldukları düşünülmüştür. Sağlık çalışanları ve sağlık bilimleri ile ilgili bölümlerin öğrencileri ile yapılan toplumsal cinsiyet rol tutumlarının değerlendirildiği çalışmalarda da katılımcıların eşitlikçi tutumlara sahip oldukları görülmektedir [6, 13-15]. Araştırma sonuçları arasında, çalışmanın yapıldığı bölge ve örneklem grubunun özelliğine bağlı olarak farklılıklar olduğu görülmektedir.

Toplumsal cinsiyet eşitsizliği, ülkemizde ve dünyada farklı boyutlarda yaşanan bir sorundur. Bu aşamada topluma sağlık hizmeti sunan bireylerin eşitlikçi bakış açısına sahip olmaları, sağlık hizmeti sunarken eşitlikçi yaklaşımlarda bulunmaları ve tüm uygulamalara "toplumsal cinsiyet eşitliği" perspektifinden bakabilmeleri gerekmektedir. Ayrıca sağlık çalışanları toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları eşitlikçi bir biçimde şekillendirilerek topluma kazandırılmasında önemli sorumlulukları olan kişilerdir [4, 6, 16, 17]. Sağlık bilimleri ile ilgili fakültelerde öğrencilerin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutum ve algı düzeylerine yönelik çalışmalar ve toplumsal cinsiyet duyarlı tıp eğitimine yönelik çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Literatüre bakıldığında; herhangi bir üniversitede Tıp Fakültesi'nde okuyan tüm öğrencileri kapsayan toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutum ve bu tutumları etkileyen faktörlerin değerlendirildiği çalışmanın çok az olduğu görülmektedir. Bu çalışmada, Tıp Fakültesi öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları ile bunları etkileyen bir takım demografik değişkenler açısından farklılık gösterip göstermediği istatistiksel analiz teknikleriyle incelenmiştir.

Araştırmanın temel değişkenleri olan toplumsal cinsiyet rolü tutumları, sosyo demografik özelliklere göre incelenmiş; cinsiyet, anne- baba eğitim düzeyi, annenin çalışma durumu, ekonomik durum, kardeş sayısı, doğum yeri ve en uzun süre yaşadığı yer değişkenleri ile anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Bu sonuçlar Türkiye'de üniversite öğrencileri ve daha ileri yaş katılımcılarla yapılan çalışmaların sonuçlarıyla paralellik göstermektedir [18, 19].

Öğrencilerin TCRTÖ'nden aldıkları toplam ve tüm alt boyut puanlarına göre cinsiyetler arasındaki fark karşılaştırıldığında anlamlı olarak kadınların erkeklere göre daha eşitlikçi tutuma sahip oldukları ortaya çıkmıştır ($p<0,001$). Üniversite öğrencileri ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur [5, 6, 15, 16, 20]. Cinsiyetler arasındaki bu anlamlı fark; ataerkil toplum yapısı içinde yetişen kadının sosyal ve çalışma hayatında var olabilmek için daha eşitlikçi rol tutumlarına ihtiyaç duyması, erkeğin ise toplumun geleneksel rollere ilişkin dayatmalarının kendi yararlarına olması ile açıklanabilir.

TCRTÖ'nden alınan toplam ve tüm alt boyut puanlarına göre anne ve baba eğitim düzeyi arasındaki farklar karşılaştırıldığında üniversite mezunu annesi ve/veya babası olanların istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha eşitlikçi tutuma sahip olduğu görülmüştür. Benzer şekilde aile gelir düzeyi yüksek olan ve annesi çalışan öğrencilerin toplamda ve kadın cinsiyet rolü ile evlilikte cinsiyet rolü alt boyutlarında istatistiksel olarak daha eşitlikçi tutuma sahip oldukları, kardeş sayısı daha az olan öğrencilerin toplamda ve kadın cinsiyet rolü ile geleneksel cinsiyet rolü alt boyutlarında istatistiksel olarak daha eşitlikçi tutuma sahip oldukları görülmüştür. Türkiye'deki kadınların eğitim düzeyi ile iş gücüne katılım oranları arasında pozitif bir ilişki görülmektedir. Eğitim durumu ve yoksulluk arasında ters orantı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Eğitim durumu yükseldikçe yoksulluk oranları önemli ölçüde azalmaktadır. Eğitim; iş gücünün verimliliğini arttırmakta, aile gelirini yükselterek yoksulluğun azaltılmasını sağlamakta, sağlık ve beslenmeyi geliştirmekte, doğurganlığı azaltmakta ve dolayısıyla bir ülkenin toplumsal ve siyasal gelişimine katkıda bulunmaktadır [21]. Bu nedenlerle ebeveyn eğitim düzeyi ve gelir düzeyi yüksek, kardeş sayısı az olan ve annenin çalıştığı ailelerde yetişen öğrencilerin eşitlikçi tutma sahip oldukları düşünülmüştür.

Kentte doğan öğrencilerin toplamda ve erkek cinsiyet rolü alt boyutu hariç diğer alt boyutlarda ve kentte uzun süre yaşamış öğrencilerin toplamda ve kadın cinsiyet rolü ile geleneksel cinsiyet rolü alt boyutlarında istatistiksel olarak daha eşitlikçi tutuma sahip oldukları görülmüştür. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı'nın aile içi şiddet ile ilgili yaptığı bir çalışmada şiddet düzeyinin yerleşim yerine göre önemli bir

farklılık göstermemesine rağmen, dikkat çekici bir bulgu olarak toplum cinsiyet rollerine ilişkin tutumlar açısından kadının yaşadığı yerleşim yeri önemli bir farklılık yarattığı ayrıca kadınların refah düzeyine göre toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumlarda görülen farklılaşma yine şiddet düzeyindeki farklılaşmadan daha belirgin olduğu ifade edilmektedir [22].

Çalışmamızda her ne kadar öğrencilerin eşitlikçi tutuma sahip oldukları görülmüş olsa da sınıflar arasında anlamlı bir fark olmaması fakülteedeki eğitimin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumlara olumlu etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada verilen eğitimin katılımcıların toplumsal cinsiyet algılarının ortalamalarını ve toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumlarında anlamlı derecede artırdığı ve cinsiyet değişkeni açısından incelendiğinde eğitimin erkeklerin ortalamalarını çok daha fazla yükselttiği gösterilmiştir [23]. Tıp eğitiminde toplumsal cinsiyet eşitliğine duyarlı programların kullanılmasının öğrencilerde bu konuda pozitif farkındalık yaratacağı ve mezuniyet sonrası hayatlarında da toplumsal cinsiyet eşitsizliğinden kaynaklanan sağlık sorunlarında çözüm üretebilecekleri belirtilmektedir [9, 24]. Kadına yönelik aile içi Şiddetle Mücadele Ulusal Eylem Planı'nda toplumsal cinsiyet eşitliği ve kadına yönelik aile içi şiddet konularına eğitim, hukuk, tıp, iletişim ve diğer ilgili fakültelerin lisans programlarında yer verilmesi belirtilmektedir. Mezuniyet öncesi tıp eğitimi ulusal çekirdek eğitim programında da toplumsal cinsiyet ve sağlık başlığı bulunmaktadır.

Tüm bunların yanında araştırmamızın bazı kısıtlılıklarının da bulunduğunu bildirmekte yarar görmekteyiz. Çalışmamızda hedeflenen katılımcı sayısına ulaşamamış olup özellikle dönem 6 öğrencilerinde katılım %7.8 gibi çok düşük seviyede olması nedeniyle dönem 6 verileri çalışmaya dahil edilmemiştir. Bulgular, ilk beş döneme kayıtlı 510 (%47.4) öğrencinin verilerinden elde edilmiştir. Benzer çalışmalara bakıldığında ulaşılan katılımcı sayısının yeterli olduğu düşünülmeyle beraber ileride daha kapsamlı katılımcı sayısına ulaşılarak yapılacak çalışmalarla verilerimizin desteklenmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak, mezuniyet öncesi tıp eğitiminde birinci sınıftan itibaren toplumsal

cinsiyet eşitliğine duyarlı eğitim programlarının müfredata eklenerek yapılandırılmasının toplumsal cinsiyet eşitsizliğinden kaynaklanan sağlık problemlerinin çözülmesinde önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca öğrencilere eğitim veren akademisyenleri de kapsayan daha geniş çaplı çalışmalar planlanarak bölgesel farklılıklar ortaya çıkarılmalıdır.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. T.C. Başbakanlık Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü, Toplumsal Cinsiyet Eşitliği Ulusal Eylem Planı, 2008.
2. Varol ZS, Çiçeklioğlu M, Taner Ş. Bir Tıp Fakültesi birinci sınıf öğrencilerinde toplumsal cinsiyet algı düzeyi ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. Ege Tıp Derg 2016;55:122-128. <https://doi.org/10.19161/etd.344208>
3. Altınova H, Duyan V. Toplumsal cinsiyet algısı ölçeğinin geçerlik güvenirlik çalışması. Toplum Ve Sosyal Hizmet 2013;24:9-22.
4. Akın A, Demirel S. Toplumsal cinsiyet kavramı ve sağlığa etkileri. C.U. Tıp Fakültesi Derg Halk Sağlığı Özel Eki 2003;25:73-82.
5. Zeyneloğlu S. Ankara'da hemşirelik öğrenimi gören üniversite öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2008.
6. Atış F. Ebelik/Hemşirelik 1. ve 4. sınıf öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumlarının belirlenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ebelik Anabilim Dalı, Adana, 2010.
7. World Health Organization Gender and health: Technical paper. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/63998>. Erişim tarihi 14 Ağustos 2018.
8. Kandemirci D, Kağnıcı DY. Kadına yönelik aile içi şiddetle baş etme: çok boyutlu bir inceleme. Türk Psikoloji Yazıları 2014;17:1-12.
9. Dielissen P, Verdonk P, Wieringa-de Waard M, Bottema B, Lagro-Janssen T. The effect of gender medicine education in GP training: a prospective cohort study. Perspect Med Educ 2014;3:343-356. <https://doi.org/10.1007/s40037-014-0122-3>
10. World Health Organisation (WHO). Consensus statement on gender and medical education. Geneva: 2006.
11. Verdonk P, Benschop YW, De Haes HCJ, Lagro-Janssen TL. Medical students' gender awareness. Sex Roles 2008;58:222-234. <https://doi.org/10.1007/s11199-007-9326-x>
12. Zeyneloğlu S, Terzioğlu F. Development and psychometric properties gender roles attitude scale. H. Ü. Eğitim Fakültesi Derg 2011;40:409-420.

13. Direk N, Irmak B. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde toplumsal cinsiyet rollerine yönelik tutumlar. DEÜ Tıp Fakültesi Derg, 2017;31:121-128.
14. Seyitoglu DÇ, Güneş G, Baran A. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumlarının belirlenmesi. Med-Science 2016;5:102-116. <https://doi.org/10.5455/medscience.2015.04.8327>
15. Aydın M, Özen-Bekar E, Yılmaz-Gören Ş, Sungur MA. Hemşirelik öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları. AİBÜ Sosyal Bilimler Enstitüsü Derg 2016;16:223-242.
16. Akın A. Toplumsal cinsiyet (gender) ayrımcılığı ve sağlık. Toplum Hekimliği Bülteni 2007;26:1-9.
17. Sezgin D. Toplumsal cinsiyet perspektifinde sağlık ve tıbbileştirme. Sosyoloji Araştırmaları Derg 2015;18:153-186.
18. Can Y. Attitude of the university students, family, gender roles and violence towards the women. IJSSER 2015;1:198-213.
19. Esen E, Soylu Y, Siyez DM, Demirgürz G. Üniversite öğrencilerinde toplumsal cinsiyet algısının toplumsal cinsiyet rolü ve cinsiyet değişkenlerine göre incelenmesi. E-Uluslararası Eğitim Araştırmaları Derg 2017;8:46-63.
20. Öngen B, Aytaç S. Üniversite öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları ve yaşam değerleri ilişkisi. Sosyoloji Konferansları 2013;48:1-18.
21. Özaydınlık K. Toplumsal cinsiyet temelinde Türkiye'de kadın ve eğitim. Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi 2014;33:93-112.
22. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. Türkiye'de kadına yönelik aile içi şiddet araştırması. Ankara: Elma Teknik Basım Matbaası; 2015.
23. Uzun Z, Erdem S, Güç K, Safak-Uzun AM, Erdem E. Toplumsal cinsiyet algısı ve toplumsal cinsiyet rollerine eğitimin etkisi: Deneysel bir çalışma. JHS 2017;14:678-693.
24. Dielissen PW, Verdonk P, Bottema BJ, Lagro-Janssen TL. Evaluating the teaching of gender-specific medicine in postgraduate training for general practitioners. J Eval Clin Pract 2009;15:1226-1229. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01183.x>

*Bu çalışmanın bir kısmı 12-15 Nisan 2018 tarihlerinde Antalya'da düzenlenen 15. Adli Bilimler Kongresi'nde sözel bildiri olarak tebliğ edilmiştir.

*Araştırmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.01.2018 tarih ve 60116787-020/4292 sayılı izin yazısı alınmıştır.

Trombolitik tedavi uygulanan iskemik inme hastalarında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin prognostik değeri

The prognostic value of hematological and biochemical parameters in ischemic stroke patients treated with thrombolytic therapy

Fettah Eren, Aydın Talip Yıldıoğan, Gözde ngn, Melike Turan Işık, şerefnur ztrk

Gönderilme tarihi:11.11.2018

Kabul tarihi:24.12.2018

zet

Amaç:Akut iskemik inmede trombolitik tedavi uygulanan hastalarda, başvuru anındaki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin prognostik önemi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya intravenöz trombolitik tedavi uygulanan 101 inme hastası alındı. Klinik değerlendirme ve nörogörüntüleme sonrası hemogloblin, lökosit, platelet, kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kolesterol seviyeleri lld. Demografik zellikler, tedaviye başlanma zamanı, başvuru yakınmaları, başlangıç ve takiplerdeki inme skalaları (NIHSS), hemorajik transformasyonları, mortalite ve taburculuk fonksiyonel durumları kaydedildi. Vasküler risk faktörlerinin ve kan tetkiki sonuçlarının taburculuk fonksiyonel durumu ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular:çalışmada 63 erkek ve 38 kadın hasta vardı. Yaş ortalamaları 60,49±12,58 idi. En sık başvuru yakınması motor kayıptı (%92,1). Özellikle anterior vasküler iskemik alanları saptandı (%78,3). Özgeçmişlerinde %30,7 hipertansiyon, %40,6 diabetes mellitus, %35,6 hiperlipidemi, %49,5 sigara kullanımı ve %19,8 inme bulunmaktaydı. Başvuruda NIHSS ortalaması 10,62±4,44; taburculukta 6,96±3,85 idi. Takiplerde %12,9 hemorajik dönüşüm, %11,9 eksitus saptandı. Taburculukta hastaların %21,8'i tam bağımsız ve %42,6'sı kısmi bağımlıydı. Vasküler risk faktörleri sayısı ile fonksiyonel bağımlılık arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,69$; $p<0,001$). Fonksiyonel dizabilite lökosit yüksekliliği, alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliliği ve glomerüler filitasyon hızı (GFR) düşüklüğü ile ilişkiliydi ($p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,04$).

Sonuç:İskemik inmede ilk 4,5 saat içerisinde intravenöz tromboliz etkin bir tedavidir. Taburculuk fonksiyonel durumu lökosit, ALT, GFR seviyeleri ve vasküler hastalık risk sayısı ile öngörülebilir.

Anahtar Kelimeler:İskemik inme, trombolitik tedavi, prognostik faktörler.

Eren F, Yıldıoğan AT, ngn G, Turan Işık M, Öztürk ř. Trombolitik tedavi uygulanan iskemik inme hastalarında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin prognostik değeri. Pam Tıp Derg 2019;12:235-241.

Abstract

Purpose:The prognostic value of hematological and biochemical parameters of patients were evaluated at the time of admission who were treated with thrombolytic therapy in acute ischemic stroke.

Materials and Methods:In this study, 101 stroke patients who treated with intravenous thrombolytic therapy were included. After clinical evaluation and neuroimaging, hemoglobin, leukocyte, platelet, blood sugar, kidney and liver function tests and cholesterol levels were tested. Demographic characteristics, the time to start treatment, presentation symptoms, stroke scales (NIHSS), hemorrhagic transformations, mortality and functional conditions of discharge were recorded. The relationship between vascular risk factors and blood test results with discharge functional conditions were evaluated.

Results:There were 63 male and 38 female patients in this study. The mean age was 60.49±12.58. The most common symptom was motor deficit (92.1%). Especially anterior vascular ischemia areas were determined (78.3%). 30.7% hypertension, 40.6% diabetes mellitus, 35.6% hyperlipidemia, 49.5% smoking, and 19.8% stroke were detected in past story. The mean NIHSS score at admission was 10.62±4.44; on discharge was 6.96±3.85. During follow-up, 12.9% hemorrhagic transformation and 11.9% death were detected. 21.8% of patients were not dependent and 42.6% were partially dependent on discharge. There was a positive correlation between

Fettah Eren, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, KONYA, e-posta: dreren42@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6834-0827 (Sorumlu yazar)

Aydın Talip Yıldıoğan, Arş. Gör. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA, e-posta: ta_lip_38@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9482-6203)

Gözde ngn, Arş. Gör. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA, e-posta: gongun68@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-3202-2410)

Melike Turan Işık, Arş. Gör. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA, e-posta: meliketuran91@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-7247-6970)

şerefnur ztrk, Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA, e-posta: serefnur@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-8986-155X)

vascular risk factors and functional dependence ($r=0.69$; $p<0.001$). Functional disability was associated with high leukocyte, high alanine aminotransferase (ALT) and low glomerular filtration rate (GFR) levels ($p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.04$).

Conclusion:Intravenous thrombolysis is an effective treatment in the first 4.5 hours for ischemic stroke. Functional status of discharge can be predicted with leukocyte, ALT, GFR levels and amount of vascular disease risks.

Key Words: Ischemic stroke, thrombolytic therapy, prognostic factors.

Eren F, Yıldıoğan AT, Öngün G, Turan Işık M, Öztürk Ş. The prognostic value of hematological and biochemical parameters in ischemic stroke patients treated with thrombolytic therapy. Pam Med J 2019;12:235-241.

Giriş

İnme, iskemi veya kanama sonucu belirli beyin bölgelerinin etkilenmesi ile meydana gelen vasküler hastalıkları tanımlar. Bunların yaklaşık %80'ini iskemik inmeler oluşturur [1]. Mortalitesi oldukça yüksek olup bazı kaynaklarda ikinci, bazılarında ise üçüncü en sık ölüm sebebidir. Ancak dizabiliteye sebep olan hastalıklar içerisinde birinci sırada yer almaktadır [2]. Bu kadar sık görülen bir hastalığın erken dönemde tanınması, komplikasyonların ve prognozun öngörülmesi hastalığın seyrini değiştirebilecek olan tedavilerin uygulanabilmesi açısından önemlidir.

Akut iskemik inmede uygun hasta seçimi ile intravenöz trombolitik tedavi uygulanması etkili bir tedavi yöntemidir. Hastaların %30'unda minimal özürülük ya da hastalığın üçüncü ayında tam düzelleme sağlanabilmektedir [3]. Ayrıca bu tedavi ile yaklaşık sekiz hastanın birinde sekelsiz iyileşme, üç hastadan birinde ise özürülükte belirgin azalma sağlanabilmektedir [4]. Hastaların hızlı ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, bu tedavinin başlanmasındaki en önemli basamağı oluşturmaktadır. Bu değerlendirmenin amacı ise ilacın etkinlik ve komplikasyonlarının mukayese edilmesi, en az özürülük prognozu ile iyileşme sağlanabilmesidir.

Glukoz, lökosit sayısı, sedimantasyon hızı gibi farklı kan parametreleri ile inme prognozunun değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur [5, 6]. Ancak toplu olarak hematolojik ve biyokimyasal verileri değerlendiren, trombolitik tedavi ile prognoz ilişkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada semptomların başlamasından itibaren ilk 4,5 saat içerisinde acil servise başvuran, trombolitik tedavi uygulanan iskemik inme hastaları değerlendirilmiştir. Bu hastaların prognozunun, başvuru anındaki kan parametreleri ve özgeçmiş özellikleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma trombolitik tedavi uygulanan inme hastalarında prognoz ve fonksiyonel dizabilitenin, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisini değerlendirmek için planlandı. Veriler toplanmadan önce çalışmanın yapıldığı hastanenin klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı.

Kasım 2015-Aralık 2017 yılları arasında trombolitik tedavi uygulanıp inme ünitesinde takip edilen akut iskemik inme hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalar yakınmaların başlamasından sonra ilk 4,5 saat içerisinde acil servise başvurmuştu. Bu hastaların tanısı, tedavi başlanmadan önce beyin tomografi (BT) ve difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğrulandı. Beyin BT'de kanama ve kitle etkisi düşündüren lezyonu olanlara, 3 ay içerisinde inme veya ağır kafa travması geçirenlere, 21 gün içerisinde gastrointestinal sistem veya genitoüriner sistem kanaması olanlara, 14 gün içerisinde ağır cerrahi operasyon geçirenlere ve 7 gün içerisinde ulaşılamayacak bölgelere vasküler ponksiyon yapılanlara trombolitik tedavi uygulanmadı. Bilinci bozuk olan ve semptomların başlangıç zamanı bilinmeyen hastaların zamanlaması son olarak normal görüldüğü saat referans alınarak hesaplandı. Başvuru anında kan şekeri 400 mg/dL üzerinde veya 50 mg/dL altında, kan basıncı 185/110 mmHg üzerinde ise bu değerler düzeltildikten sonra tedaviye başlandı. Trombosit sayısı 100000/mm³'ün altında, uluslararası standart oranı (INR) 1,3'ün üzerinde ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normalin 1,5 katından yüksek ise bu değerler düzeltilmeden trombolitik tedavi başlanmadı. Bu ön değerlendirmeler neticesinde bilinci açık olan hastanın kendisinden, bilinç bozukluğu olan hastanın yakınlarından yazılı onam alınarak tedavi başlandı.

Hastaların başvuru semptomları, tutulan vasküler yapılar, özgeçmişlerinden ve kullanmış olduğu ilaçlardan vasküler hastalık riskleri (hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, sigara, geçirilmiş inme) değerlendirildi. Kan örnekleri antekübital ven yoluyla elde edildi. Biyokimyasal inceleme için kuru tüpler, hematolojik inceleme için etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüpler kullanıldı. Tam kan sayımı Mindray BC-6800 cihazında Diagon kiti ile biyokimyasal testler ise Beckman Coulter AU5800 cihazında (Beckman Coulter Inc, Hialeah) nefelometrik yöntemle değerlendirildi. Kan tetkiklerinden hemoglobin, lökosit, platelet, kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon testleri ve kolesterol seviyeleri ölçüldü. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)= $[186 \times \text{serum kreatinin}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times (\text{kadın}=0,742; \text{erkek}=1)]$ formülü ile hesaplandı.

Bu değerlendirmeler neticesinde hastalara 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) dozunda intravenöz alteplaz uygulandı. Hesaplanan dozun %10'u bolus, %90'ı ise 1 saatte infüzyon şeklinde verildi. Hastanın klinik durumunda ve vital parametrelerinde bozulma olursa hemen, yoksa 24 saat sonra hemorajik transformasyon açısından beyin BT istendi. Tedavi öncesi, tedaviden sonra 1. saatte, 4. saatte, 24. saatte ve taburculuk öncesi 'National Institutes of Health Stroke Skalası' (NIHSS) ile özürülük puanı hesaplandı [7]. Taburculuk fonksiyonel durumları (eksitus, tam bağımlı, kısmi bağımlı, tam bağımsız) olarak gruplandırıldı [8]. Eksitus ve tam bağımlı olan hastalar birleştirilerek ağır dizabilite grubu, kısmi bağımlı ve tam bağımsız hastalar birleştirilerek hafif dizabilite grubu oluşturuldu.

Bulguların değerlendirilmesi için 'Statistical Package for Social Sciences' (SPSS) 16 sürümü kullanıldı. Sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler için tanımlayıcı testler, veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman's korelasyon testi uygulandı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımlı örneklem t testi, parametrik verilerin bağımsız gruplarda karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, parametrik olmayan verilerin bağımsız gruplarda karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. *p* değeri 0,05 in altında ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. *r* değeri 0,75-1,00 ise çok

güçlü, 0,50-0,75 ise güçlü, 0,25-0,50 ise zayıf korelasyon olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 38 (%37,6) kadın ve 62 (%62,4) erkek olmak üzere 101 akut iskemik inme hastası alındı. Hastaların yaş ortalamaları $60,49 \pm 12,58$ idi. Semptom başlangıcı ile tedavi arasında geçen süreye (semptom-iğne zamanı) bakıldığında; 6 (%5,9) hastaya 0-1 saatte, 27 (%26,7) hastaya 1-2 saatte, 33 (%32,7) hastaya 2-3 saatte, 35 (%34,7) hastaya 3-4,5 saatte intravenöz trombolitik tedavi başlandı. Bu en sık görülen başvuru yakınması 93 (%92) hasta ile kas gücü kaybıydı. Diğer başvuru yakınmaları; 37 (%36,6) hastada bilinç bozukluğu, 49 (%48,5) hastada duyuşal semptomlar, 20 (%19,8) hastada serebellar semptomlar, 17 (%16,8) hastada görsel semptomlar, 57 (%56,4) hastada kraniyal sinir defisiti ve 65 (%64,4) hastada konuşma bozukluğuydu. Difüzyon ağırlıklı MRG sonucunda hastaların 79 (%78,3)'unda anterior, 15 (%14,8)'inde posterior, 7 (%6,9)'sinde anterior ve posterior vasküler sistem akut tutulumu izlendi. 31 (%30,7) hastada hipertansiyon, 41 (%40,6) hastada DM, 36 (%35,6) hastada hiperlipidemi, 50 (%49,5) hastada sigara kullanımı, 20 (%19,8) hastada daha önce inme geçirme öyküsü vardı. Takipler sırasında 12 (%11,9) hasta eks oldu. 24 (%23,8) hasta tam bağımlı, 43 (%42,6) hasta kısmi bağımlı, 22 (%21,8) hasta tam bağımsız olarak taburcu edildi (Tablo 1). Hastaların NIHSS ortalamaları: başvuru anında $10,62 \pm 4,44$; tedavinin 1. saatinde $9,75 \pm 4,87$; tedavinin 24. saatinde $8,78 \pm 5,2$; taburculukta ise $6,96 \pm 3,85$ idi. 13 (%12,9) hastada hemorajik transformasyon izlendi. Hemorajik transformasyon izlenen hastanın 4 (%30,8)'ü eks oldu.

Hastalar tedavi başlanmadan önce alınan kan numuneleri ile değerlendirildi. Hafif dizabilitesi olanlarda hemoglobin değeri (g/dL) ortalaması $13,72 \pm 2,23$, ağır dizabilitesi olanlarda $14,02 \pm 1,83$ idi ($p=0,47$). Toplam lökosit sayısı ($10^3/uL$) hafif dizabilitesi olanlarda $8,52 \pm 1,99$ iken ağır dizabilitesi olanlarda $12,77 \pm 1,85$ idi ($p<0,001$). Platelet değeri ($10^3/uL$) ise hafif dizabilitesi olanlarda $230,00 \pm 42,19$ ve ağır dizabilitesi olanlarda $235,55 \pm 56,04$ idi ($p=0,86$). Biyokimyasal incelemelerde glukoz değeri (mg/dL) ortalaması hafif dizabilitesi olanlarda $133,78 \pm 50,37$, ağır dizabilitesi

olanlarda $235,55 \pm 56,04$ idi ($p=0,20$). GFR değeri hafif dizabilitesi olanlarda $98,57 \pm 28,53$, ağır dizabilitesi olanlarda $84,34 \pm 28,35$ idi ($p=0,03$). Alanin aminotransferaz (ALT) değeri (u/L) ise hafif dizabilitesi olanlarda $20,40 \pm 12,77$, ağır dizabilitesi olanlarda $42,80 \pm 32,90$ idi ($p<0,001$). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) (mg/dL) ortalaması hafif dizabilitesi olanlarda $128,52 \pm 43,59$, ağır dizabilitesi olanlarda $122,21 \pm 32,90$ idi ($p=0,53$). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değeri (mg/dL) hafif dizabilitesi olanlarda $39,53 \pm 10,73$, ağır dizabilitesi olanlarda $37,97 \pm 7,97$ idi ($p=0,40$). Trigliserid (TG) değeri (mg/dL) ise hafif dizabilitesi

olanlarda $128,52 \pm 43,59$, ağır dizabilitesi olanlarda $122,21 \pm 32,90$ idi ($p=0,59$) (Tablo 2).

Tam bağımsız olan hastalarda risk sayısı ortalaması $1,13 \pm 0,89$ idi. Bu değer kısmi bağımlı olanlarda $1,05 \pm 0,61$, tam bağımlı olanlarda $3,04 \pm 0,91$, eks olan hastalarda ise $3,34 \pm 0,78$ idi. Hastalarda vasküler hastalık risk sayısı ile fonksiyonel özürülük durumu arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,69$; $p<0,001$). Ağır dizabilitesi olan hastalarda, hafif dizabilitesi olanlara göre risk faktörü sayısı daha fazlaydı ($p<0,001$). Trombolitik tedavi daha erken başlananlarda taburculuk durumunda dizabilite daha azdı ($r=0,47$; $p<0,001$).

Tablo 1. Tedavi zamanı, başvuru yakınması, vasküler tutulum, vasküler hastalık riskleri ve taburculuk fonksiyonel durumuna göre hasta sayıları ve yüzdeleri.

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	38	37,6
Erkek	63	62,4
Trombolitik tedavi başlanma zamanı		
0-1 saat	6	5,9
1-2 saat	27	26,7
2-3 saat	33	32,7
3-4,5 saat	35	34,7
Başvuru semptomları		
Bilinç	37	36,6
Motor	93	92,1
Duyusal	49	48,5
Serebellar	20	19,8
Görsel	17	16,8
Kraniyal sinir	57	56,4
Konuşma	65	64,4
Diğer	7	6,9
Vasküler tutulum		
Anterior	79	78,3
Posterior	15	14,8
Anterior ve posterior	7	6,9
Özgeçmiş vasküler riskler		
Hipertansiyon	31	30,7
Diabetes mellitus	41	40,6
Hiperlipidemi	36	35,6
Sigara kullanımı	50	49,5
Geçirilmiş inme	20	19,8
Taburculuk durumu		
Tam bağımsız	22	21,8
Kısmi bağımlı	43	42,6
Tam bağımlı	24	23,8
Eksitus	12	11,9
Fonksiyonel dizabilite		
Hafif	65	64,4
Ağır	36	35,6

Tablo 2. Taburculuktaki dizabilite durumuna göre hematolojik ve biyokimyasal değerler.

	Hafif dizabilite (n=65)		Ağır dizabilite (n=36)		p
	Mean±SD	Min-maks	Mean±SD	Min-Maks	
Hb (g/dL)	13,72±223	6,07-18,20	14,02±1,83	10,70-17,90	0,47
Lökosit (10³/uL)	8,52±1,99	3,90-12,90	12,77±1,85	8,80-16,90	0,00*
Platelet (10³/uL)	230,00±42,19	147-317	235,55±56,04	144-351	0,86
Glukoz (mg/dL)	133,78±50,37	78-323	138,89±38,80	89-233	0,20
GFR	98,57±28,53	41-143	84,34±28,35	42-142	0,03*
ALT (u/L)	20,40±12,77	10-82	42,80±32,90	11-166	0,00*
LDL (mg/dL)	128,52±43,59	42-244	122,21±32,90	72-208	0,53
HDL (mg/dL)	39,53±10,73	17-65	37,97±7,97	24-52	0,40
TG (mg/dL)	139,77±63,63	35-331	132,75±52,99	57-331	0,59

Mean: Ortalama, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SD: Standart sapma, Hb: Hemoglobın, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, INR: Uluslararası düzeltme oranı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Tartışma

Akut iskemik inmede tromboliz için kullanılan alteplazın, inme başlangıcından itibaren ilk 4,5 saat içerisinde uygulanmasının etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi ile inmeden 90 gün sonra hastaların %30'undan fazlası tam bağımsız olarak hayatlarını idame ettirebilmektedir [9, 10]. Trombolitik tedavi uygulanan hastaların erken dönem mortalite oranlarının daha yüksek olduğu, ancak 3-6 ay sonra bağımlı yaşam ve ölüm oranlarının oldukça azaldığı ortaya konulmuştur [11]. Tedavi başlanma zamanı ile prognozun ilişkili olduğu, tedaviye ne kadar erken başlanırsa kısa ve uzun dönem prognozun o kadar iyi olduğu anlaşılmıştır [11, 12]. Akut iskemik inme tanısı ile intravenöz trombolitik tedavi başlanan 6483 hasta 3 ay sonra değerlendirildiğinde mortalitenin %15,5, tam bağımsızlığın ise %50,4 olduğu görülmüştür [13]. Bu tedavinin en korkulan komplikasyonu hemorajik transformasyondur. Bu durum immün mediatörler aracılı iske mi reperfüzyon

hasarı sonucu meydana gelmektedir [14]. Tedavi ilişkili hemorajik transformasyon oranları %3-42 arasında değişmektedir [9, 15]. Hemorajik transformasyon gelişen hastaların %52,3'ünün eks olduğu bildirilmiştir. Hemoraji arttıkça mortalite de artmaktadır [16]. Bizim hastalarımızda ise başlangıç NIHSS olan 10,62'nin tedavi sonrası saatler ve günler içerisinde azaldığı, taburculukta 6,96'a kadar gerilediği görüldü. Ancak tedavi başlama süresi geciktikçe dizabilite artmaktaydı. Bu nedenle uygun hastalara mümkün olan en kısa sürede tedavi başlanması önemlidir. En sık hastaneye başvuru yakınması motor zafiyetti. Hasta ve yakınlarının motor bulguları daha fazla önemsedikleri ve daha hızlı hastaneye başvurdukları görüldü. Bu nedenle toplumun inmenin diğer belirtileri konusunda da bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Hemorajik transformasyon oranı literatür ile uyumlu ancak hemorajiye bağlı ölüm oranı daha düşüktü. Bu durum inme ünitesi ve yoğun bakım şartlarının iyileştirilmesinin sonucu olarak düşünüldü.

İskemik inmede etiyolojiyi ve prognozu etkileyen birçok vasküler hastalık risk etmeni bulunmaktadır. Framingham çalışmasında bu riskler başlıca yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara olarak ele alınmıştır. Daha sonra diabetes mellitus, geçirilmiş inme, kardiyovasküler hastalık, aritmi gibi birçok risk faktörünün de hastalık ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [17, 18]. Bu risk faktörlerinin birçoğu fonksiyonel bağımsızlık durumu ve prognoz ile ilişkilidir [19]. Bizim çalışmamızda trombolitik tedavi uygulanan inme hastalarında prognoz vasküler hastalık risk sayısı ile ilişki olduğu belirlendi. Risk sayısı arttıkça prognoz daha kötü olduğu ortaya konuldu. Hematolojik değerlerdeki değişiklikler serebral metabolizma ve kan akımını etkilemektedir. Bu durum ise inmede hastalığın seyrini değiştirebilmektedir [6, 20, 21]. Yapılan bir çalışmada başlangıçtaki hemoglobin ve hematokrit seviyeleri ile 30 gün sonraki mortalitenin ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur [20]. Platelet sayısının inme hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, platelet sayısı düşük olan hastaların mortalite oranlarının daha az olduğu ve prognozlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir [22]. Lökosit seviyelerindeki değişiklikler enfeksiyon ve inflamasyonu da içeren birçok durumdan etkilenebilmektedir. Ancak inmede yapılan çalışmalarda, mortalite ve prognozu öngörmeye lökosit sayısının da önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir [20, 23]. Bizim çalışmamızda ise trombolitik tedavi verilen inme hastalarında prognozu öngörmeye hemoglobin ve platelet değerlerinin kullanılmayacağı gösterildi. Ancak lökosit sayısı yüksekliğinin, daha ağır taburculuk dizabilitesi ile ilişkili olduğu belirlendi.

Yüksek kan glukoz seviyesi, iskemik inmede kötü prognoz göstergesidir [24]. DM hastalarında kan şekeri yüksekliği hiperkoagulabilite meydana getirmektedir. Bu hastalardaki kan şekeri yüksekliği, iskemik alan hacmi ve kötü fonksiyonel durum ile ilişkilidir [25]. Hiperglisemisi olup DM hastalığı olmayan inme hastalarında da kan şekeri yüksekliğinin, lezyon boyutu ve nörolojik defisit ciddiyeti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [26]. İnme hastalarında üre, kreatinin ve serum transaminazlarındaki yükseklik ile inme ciddiyeti arasında ilişki olduğu ve bu hastaların prognozlarının kötü

olduğu gösterilmiştir [27]. Bizim çalışmamızda ise başvuru kan şekeri ile taburculuk nörolojik defisit ciddiyeti arasında ilişki olmadığı görüldü. Ancak ALT ve GFR seviyesi ile dizabilite arasında ilişki olduğu ve prognozu öngörmek için bu değerlerin kullanılabileceği belirlendi. Serum lipidleri yüksekliği özellikle iskemik inme ile ilişkilendirilmiştir. İnme hastalarında yapılan bir çalışmada serum kolesterol seviyesi yüksekliğinin iyi prognoz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [28]. Biz ise çalışmamızda serum lipidleri ile prognoz arasında bir ilişki belirlemedik.

Sonuç olarak, iskemik inmenin ilk saatleri hızlı tanı ve tedavi açısından oldukça değerlidir. Bu dönemde trombolitik tedavi kararı için hemoraji riski, tedavi etkinliği ve prognoz hızla değerlendirilmelidir. Bu çalışma ile trombolitik verilen inme hastalarının taburculuk fonksiyonel durumunun lökosit sayısı, ALT düzeyi, GFR sonucu ve vasküler hastalık risk sayısı ile öngörülebileceği ortaya konulmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları; fonksiyonel sonlanım olarak taburculuk zamanı referans alınmış olup, uzun dönem sonuçlar bilinmemektedir. Fonksiyonel özürlülük grupları birleştirilmiştir. Tüm gruplarda ayrı ayrı prognoz değerlendirmesi yapılamamıştır. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler yaş, cinsiyet, lezyon yükü gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Vasküler hastalık risk faktörü sayısı ile prognoz ilişkisi değerlendirilmiş olup, bu faktörlerin seviyeleri dikkate alınmamıştır.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Blackham KA, Meyers PM, Abruzzo TA, et al. Endovascular therapy of acute ischemic stroke: report of the standards of practice committee of the society of neurointerventional surgery. *J Neurointerv Surg* 2012;4:87-93. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2011-010243>
2. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1996;36:557-565. <https://doi.org/10.1002/ana.410360404>
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1059.

4. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Furlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004;61:346-350. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.3.346>
5. Woo E, Chan YW, Yu YL, Huang CY. Admission glucose level in relation to mortality and morbidity outcome in 252 stroke patients. *Stroke* 1988;19:185-191.
6. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, et al. Early prediction of stroke severity. Role of erythrocyte sedimentation rate. *Stroke* 1995;26:573-576.
7. Sussman ES, Connolly ES. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2013;4:69. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00069>
8. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-607.
9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
11. Wardlaw J, Berge E, Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:2914-2915.
12. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work? *Stroke* 1992;23:1826-1839. <https://doi.org/10.1161/01.STR.23.12.1826>
13. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke monitoring study: an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60149-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60149-4)
14. Teke Z, Kabay B, Özden A. İskemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojisi. *Pam Tıp Derg* 2008;1:65-72.
15. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>
16. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: A multicenter retrospective study. *JAMA Neurol* 2015;72:1451-1457. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2371>
17. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study. *JAMA* 1983;250:2942-2946.
18. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, et al. American heart association prevention conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 1997;28:1507-1517.
19. Karatepe AG, Kaya T, Şen N, Günaydın R, Gedizlioğlu M. İnmeli hastalarda risk faktörleri ve fonksiyonel bağımsızlık ile ilişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2007;53:89-93.
20. Czlonkowska A, Ryglewicz D, Lechowicz W. Basic analytical parameters as the predictive factors for 30 day case fatality rate in stroke. *Acta Neurol Scand* 1997;95:121-124.
21. Demchuk AM, Buchan AM. Predictors of stroke outcome. *Neurol Clin* 2000;18:455-473.
22. D'Erasmus E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecchi E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990;227:11-14.
23. Bhatia RS, Garg RK, Gaur SP, et al. Predictive value of routine hematological and biochemical parameters on 30-day fatality in acute stroke. *Neurol India* 2004;52:220-223.
24. Nedergaard M. Transient focal ischemia in hyperglycemic rats is associated with increased cerebral infarction. *Brain Res* 1987;408:79-85.
25. Mohr JP, Rubenstein LV, Tatemichi TK, et al. Blood sugar and acute stroke: The NINCDS pilot stroke data bank (abstract). *Stroke* 1985;16:143.
26. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;74:540-544.
27. Woo J, Lau E, Kay R, et al. A case control study of some hematological and biochemical variables in acute stroke and their prognostic value. *Neuroepidemiology* 1990;9:315-320. <https://dx.doi.org/10.1159/000110794>
28. Vauthey C, De Freitas GR, Van Melle G, Devuyst G, Bogousslasky J. Better outcome after stroke with higher serum cholesterol levels. *Neurology* 2000;54:1944-1949.

Detection of the 5HT2C polymorphism in myocardial infarction and cardiovascular event patients

Miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler olay geçiren hastalarda 5HT2C polimorfizminin saptanması

İbrahim Açıkbaz, Ayşen Buket Er Urgancı, Dursun Dursunoğlu, Asuman Kaftan

Gönderilme tarihi:13.11.2018

Kabul tarihi:08.02.2019

Abstract

Purpose:Deaths from cardiovascular (CV) disease are prevalent worldwide. Genetics, environment, nutritional habits, and lifestyle are major factors in the etiology of Coronary artery disease (CAD). Certain genes (that play roles in lipid, homocysteine, glucose metabolism, renin-angiotensin, fibrinolytic, and inflammation systems) have been found in association with CAD by genome-wide association studies. The present genes are not important for direct and independent prediction. A recent study on the rs6318 polymorphism of the serotonin receptor 2C (5HT2C) gene in the prediction of CAD and myocardial infarction (MI) can meet the expected criteria. The aim of our study is to determine the predictive and risk alleles of the rs6318 polymorphism of the 5HT2C gene by comparing healthy subjects with patients diagnosed with MI and CAD.

Materials and Methods:The study consisted of two groups: 142 patients and 100 controls. DNA was isolated from venous blood and "melting curve genotyping" analysis was performed.

Results:GC genotype was 4.9% in the case group and 27% in the control group. The GC genotype is protective against CV disease ($p=0.01$). In addition, the observation that no GC genotyped subjects were diagnosed with MI suggests that the GC genotype is protective for MI in our study. Also, among cases with MI, it was found that only 1 patient (0.9%) was CC homozygote, while there were 12 patients (11%) that were C hemizygotes.

Conclusion: The results suggest that the C allele has a protective effect against CV diseases, although no clear statistical significance is found.

Key Words: 5HT2C, myocardial infarction, coronary artery disease, polymorphism, cardiovascular.

Açıkbaz İ, Er Urgancı AB, Dursunoğlu D, Kaftan A. Detection of the 5HT2C polymorphism in myocardial infarction and cardiovascular event patients. Pam Med J 2019;12:243-249.

Özet

Amaç:Kardiyovasküler hastalıklardan (KV) ölümler dünya genelinde ilk sırada yer almaktadır. Etiyolojide genetik, çevre, beslenme ve yaşam tarzının etkileri bulunmaktadır. Genom tarama çalışmaları, koroner arter hastalıklarıyla (KAH) ilişkili çeşitli genler (Lipid, homosistein, glukoz, metabolizmaları, renin-anjiyotensin, fibrolitik, inflamasyon sistemlerinde rol alan genler) ortaya çıkarmıştır. Bunların arasında tek başına direk ve bağımsız bir prediktif faktör olarak öne çıkan yok gibidir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada 5HTR2C genine ait rs6318 polimorfizminin, KAH ve miyokard infarktüsü (MI) riskini belirlemede beklenen özellikleri karşılayabileceği ortaya çıkmıştır. Çalışmamızın amacı MI ve KAH tanısı alan hastalarda 5HTR2C genindeki rs6318 polimorfizmini belirlemek ve sağlıklı bireylerle karşılaştırarak koruyucu ve riskli allelleri tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem:Çalışmamız 142 hasta ve 100 kontrol olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. Venöz kandan DNA izolasyonu yapıldı ve 'erime eğrisi genotipleme' analizi gerçekleştirildi.

Bulgular: GC genotipi, olgu grubunda %4,9, kontrol grubunda %27 idi. GC genotipi, KV hastalığına karşı koruyucu olarak bulundu ($p=0,01$). Ek olarak, GC genotipli deneklere MI tanısı konmadığı gözlemi, çalışmamızda GC genotipinin MI için koruyucu olduğunu düşündürdü. Ayrıca MI'li olgularda sadece 1 hastanın (%0,9) CC homozigot olduğu, 12'sinde (%11) ise C hemizigot olduğu saptandı.

Sonuç:C allelinin belirgin bir istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen, KV hastalıklarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: 5ht2c, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, polimorfizm, kardiyovasküler.

Açıkbaz İ, Er Urgancı AB, Dursunoğlu D, Kaftan A. Miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler olay geçiren hastalarda 5HT2C polimorfizminin saptanması. Pam Tıp Derg 2019;12:243-249.

İbrahim Açıkbaz, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-mail: iacikbas@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-7483-1147) (Sorumlu yazar)

Ayşen Buket Er Urgancı, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-mail: aber@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-5339-3835)

Dursun Dursunoğlu, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-mail: ddursunoglu@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-5232-7078)

Asuman Kaftan, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-mail: akaftan@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-5073-7348)

Introduction

Deaths from coronary artery disease (CAD) are the most common in the world and in our country [1-3]. CAD etiology is multifactorial [4]. Physiological factors for the development of CAD include dyslipidemia (DL), hypertension (HT)/renin-angiotensin system, metabolic syndrome, diabetes, obesity, and the fibrinolytic system. Family history and environmental factors such as nutrition, sedentary lifestyle, work, and stressful life come to the forefront. When we look at the genetic component, although there are several variants closely related to CAD, there is no gene directly responsible for CAD [4, 5].

In order to elucidate the genetic etiology of CAD, mutations and polymorphisms were screened for in various genes (LL6, CRP, APOE, NOS, ACE, CYPs, MTHFR, PAI-1, HSP70, and MYBPC3) and different study groups achieved different results in different ethnic groups [5, 6]. However, their effects on increasing the risk of CAD alone are small and controversial. Various formulas have been developed to determine the genetic factors associated with CAD. One of the formulas is the total genetic risk burden, a multi-locus genetic risk score (mGRS) analysis and evaluation of all the markers together. In this way, the total/combined/compound risk coefficient is increasing [7-11]. It turns out that there is a great need to make risk estimation directly and simply with a single genetic parameter (Gne/polymorphism/marker). To make a genome-based prediction of cardiovascular (CV) disease, it is necessary to identify more genetic variants with significant effects on CAD risk [12, 13] 000 individuals with a 10-year CHD incidence of 10%. For each combination of model parameters (number of variants, genotype frequency and odds ratio [OR]).

In a recent study, serotonin receptor 2C (5HT2C) is described as a new independent predictor of CAD and myocardial infarction (MI) and an independent predictor of morbidity for patients [14]. 5HT2C is involved in the stress response. 5HT2C mRNA shows alternate splicing and editing specific to the tissue, which determines the shape and level of the stress response.

The purpose of this study is to determine the rs6318 polymorphism in the 5HT2C gene in patients with CAD and MI and compare with

healthy subjects. Besides that, we aim to detect protective and risk alleles to find out whether the rs6318 polymorphism of the 5HT2C gene is an independent marker of CAD and MI.

Materials and methods

Subjects

Patients and control groups were composed of individuals who underwent angiography and were grouped according to the results of angiography. Written informed consent was obtained from individuals prior to their inclusion in this work.

The study consisted of two groups: 142 Patients and 100 controls. The case group consisted of individuals with one or more coronary vessels, 40% and over obstructed, and have stents, balloons, etc., according to coronary angiography results. The control group was selected from those without obstructed vessels, no more than 30% obstruction, no stent, balloon, etc. [included in the control group in anatomical variation (bridge) individuals with coronary vessels open]. Participants diabetes, HT, DL, triglycerides (TG), total cholesterol (TK), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) information were recorded.

In the case group, there were 44 females and 98 males, while the control group consisted of 54 females and 46 males. The mean age was 64.21±11.73 years and 59.22±12.02 years in case and control groups, respectively.

Polymorphism Assay

DNA was isolated from venous blood with a High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche) performed according to manufacturer's instructions. Polymorphism was assayed using a LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe (Roche) kit. Primers and probes with F1: TGATCCATGAAGAAGCAGTTGTT, R 1 : C T G G G A A T T T G A A G C G T C , FL:CTATTGGTTTGGCAATCTGAT-FL-3',LC:5'-LC-640TTCTGTGAGCCCAGTAGCAGCTATAG TAACT-Ph-3 sequences were diluted according to the user's manual and reactions were performed

In LightCycler 480 software, Tm (Melting temperature) was made in calling mode and was checked whether all the cases were different. The samples with different Tm were identified as

GG, CC, and GC genotypes. Afterward, “melting curve genotyping” analysis was performed, and these allele groups were determined for each sample.

The genotypes obtained by melting curve analysis from real-time genotyping results were confirmed by the classical PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism method. For this, four samples with genotypes GG, GC, and CC according to the melting curve analysis were randomly selected.

The reaction was prepared in a total volume of 50 μ l using 150 ng gDNA, 10 pmol primers, and 1 \times Master Mix (Genaid). PCR was performed using primers F: TGATCCATGAAGAAGCAGTTGTT, R: CTGGGAATTTGAAGCGTC in a thermal cycler (Hybaid PCR-Sprint). The amplification products (208 base pair) were checked by electrophoresis. A total of 10 μ l PCR product was digested with 1 U BrsDI (NEB) at 65°C/20 minutes. The results showed that genotype GG has one cutting site to produce two bands (128 bp, 80 bp) and genotype GC has two cutting sites to produce three bands (208 bp, 128 bp, and 80 bp) and genotype CC has no cutting site, thus only a single band (208 bp) was observed.

Statistical Analysis

Relationships between demographic, clinical, and genotype parameters of the cases were tested. Chi-square test was applied when relations between categorical variables were determined.

Since diabetes, HT, DL were etiologic and comorbid diseases contributory to CV diseases, regression analysis was used on both these diseases and the effects of rs6318 on CV disease. Statistical significance was determined as $p \leq 0.05$.

Results

There was a statistically significant difference between the age of the case and control groups ($p=0.001$). The mean age \pm SD for patients and controls were 64.22 \pm 11.73 and 59.22 \pm 12.03, respectively. However, there was no significant difference between the genders ($p>0.05$).

Clinical Parameters and Comorbid Disease Analysis

The number of individuals with diabetes in the control group was 21 (21%) and 49 (34.5%) in the case group, and the difference between the groups was statistically significant ($p=0.03$).

Regarding the presence of HT, there were 56 individuals (56%) in the control group and 71 individuals (50%) in the case group ($p>0.05$).

Regarding the presence of DL, there were 20 individuals (20%) in the control group and 30 individuals (21.1%) in the case group ($p>0.05$).

However, when the clinical parameters were compared according to gender in the case and control groups, significant differences were found between diabetes and DL comorbidities in male individuals. In male patients, Diabetes was found in 37.7% of male patients, whereas, 15.2% of control group males had diabetes ($p=0.011$). Also, DL was found in 25.5% of male patients, while 10.9% of control group males had DL ($p=0.049$).

rs6318 Polymorphism Analysis

5HT2C gene located in X-chromosome q23 and men are hemizygous for genotypes. The genotype distributions in the case and control groups were all in Hardy-Weinberg equilibrium.

Also, allele frequencies between case and control groups were compared and the frequency of the G allele was higher in the case group (Table 1).

When the genotype frequencies in the case and control groups were compared, the GG genotype was found in 24.7% of the case group and in 26% of the control group. The CC genotype was found in 1.4% of the case group and in 10% of the control group, while the GC genotype was found in 4.9% of the case group and in 27% of the control group. GC genotype was found to have a relatively high frequency in the control group. The G- genotype was found in 54.9% of the case group and in 35% of the control group, and the C- genotype was found in 14.1% of the case group and in 11% of the control group. Regression analysis by removing the effects of age and diabetes showed that the GC genotype is protective against CV disease (OR:0.179, 0.067-0.473, CI:0.95, $p=0.01$).

Table 1. Allele frequencies between case and control groups.

Group		Allele*		Total	p
		G	C		
Control	Count	114	40	154	0.036
	Frequency	0.740	0.260	1	
Case	Count	155	31	186	
	Frequency	0.833	0.167	1	

*5HT2C is an X-linked gene.

Myocardial Infarction Analysis

In the case group, 33 subjects (23.2%) had MI while 109 subjects (76.8%) subjects did not have MI ($p>0.05$)

Also, it was found that the average age of individuals experiencing MI was older than those that did not experience MI ($p=0.003$), the mean age \pm SD were 62.63 \pm 11.44 and 69.45 \pm 11.30, respectively.

When the clinical parameters of cases with MI were analyzed, there was a significant correlation of MI with HT ($p=0.003$) and diabetes ($p=0.05$) comorbidities (Table 2 and 3).

There is no GC genotype in cases with MI. This suggests that the GC genotype is protective for MI, which would be the “end point” for CAD (Table 4).

Table 2. Relationship between MI (Myocardial Infarction) and HT (Hypertension).

MI		HT		Total	p
		HT negative	HT positive		
None	Count	62	47	109	0.003
	%	56.9	43.1	100.0	
Present	Count	9	24	33	
	%	27.3	72.7	100.0	
Total	Count	71	71	142	
	%	50.0	50.0	100.0	

Table 3. Relationship between MI (Myocardial Infarction) and DL (Dyslipidemia).

MI		DL		Total	p
		DL negative	DL positive		
None	Count	90	19	109	0.05
	%	82.6	17.4	100.0	
Present	Count	22	11	33	
	%	66.7	33.3	100.0	
Total	Count	112	30	142	
	%	78.9	21.1	100.0	

Table 4. Genotype relationship of MI (Myocardial infarction) status.

			Genotype					Total
			GG	GC	CC	G	C	
MI	None	Count	28	7	1	61	12	109
		%	25.7	6.4	0.9	56.0	11.0	100.0
	Present	Count	7	0	1	17	8	33
		%	21.2	0	3.0	51.5	24.2	100.0
Total	Count	35	7	2	78	20	142	
	%	24.6	4.9	1.4	54.9	14.1	100.0	

Discussion

According to the Turkish Adult Risk Factor (TARF) study (1990-2014), the death rate due to CAD is 7.64 per 1000 in males per year and 3.84 per 1000 in females per year in Turkish patients [15]. While the general prevalence of CAD is 3.8%, the age-related prevalence is over 12% in Turkey [16].

Genetic markers of CAD are usually related to markers such as fibrin, fat, carbohydrate metabolism, and certain comorbid diseases such as HT, diabetes, and metabolic syndrome (MS) [17]. For this reason, CAD has multifactorial pathophysiology and genetic characteristics. Since physical pathology in coronary arteries is apparently atherosclerosis, researchers are usually focused on lipid metabolism and vascular atheroma formation.

The triggering and actualization of CV events leading to mortality, such as MI, at the site of the vascular-atherosclerotic component is the risk associated with physical and psychological stress and stress physiology.

Although familial hypercholesterolemia, which is an inherited autosomal dominant disorder, is associated with 14 variants of CAD, estimating low value in risk analysis tests. In the Greek-EPIC study, which is relatively close in terms of geographical and lifestyle, combined genetic risk score (GRS) was found to be high for 9 genetic markers (PCSK9, CELSR2-PSRC1-SORT1, MIA3, WDR12, PHACTR1, CXCL12, LDLR, SCL5A3-MRPS6, KCNE2, and 9p21) [18].

The addition of new biomarkers to the classical risk calculation has led to an increase in the work done in recent years. The American Heart Association (AHA) has introduced new

proposals and work plans that suggest the inadequacy of the existing combination formula [19] Marrugat et al. [20] suggest that this high rate of CAD patients in low and moderate risk groups indicate that Framingham criteria are not sufficient to identify risk accurately and need new and effective markers.

Given the genetic marker study conducted in China, it is thought that myocyte enhancer factor-2A (MEF2A, transcription factor) gene may be an independent marker for CAD in the Chinese population [21] a mutation in the human myocyte enhancer factor-2A (MEF2A).

Like other members of the serotonin receptor gene family, 5HT2C exhibits alternate tissue and individual splicing and editing processes. Its manifestations in life and in the clinic lead to unusual differences in responses to psychiatric disorders and drugs [22-25]. While 5HT2C has direct physiological effects in CAD and MI, some variants of 5HT2C (rs6318, rs498207, rs3813928, and rs3813929) have an indirect contribution to weight gain [26]. On the contrary, in another study with healthy individuals, rs6318, Ser23C, and rs3813929 -759 T variants were found to be more frequent in women with low body mass index (BMI<20) [27] and 2 single nucleotide polymorphisms in this gene (HTR2C).

After the first study of serotonin receptors on insulin metabolism [28], Brummett et al. [14] published the second study that identifies 5HT2C as a new and powerful marker for CAD and MI in the literature for the first time. Its reported that the rs6318 polymorphism (68C, Ser23) of 5HT2C gene has a high risk for CAD and the Ser23C variant is reported to have an independent and strong predictive value for CAD, MI, and patient morbidities in this study.

242 subjects in our study is consistent with Brummett et al. [14] regarding clinical parameters, such as history of MI, and the CAD rates that increases with history of diabetes. Brummett et al. indicated that males hemizygous for Ser23C and females homozygous for Ser23C allele had an increase in cardiovascular disease event (death and/or MI) risk compared to those with other rs6318 genotypes. On the contrary, our regression analysis concluded that the GC genotype is protective against CAD.

Furthermore, patients with MI, males hemizygous for Ser23C were 12 (11%), females homozygous for Ser23C allele was only 1 (0.9%) and the lack of the GC genotype in MI cases shows that the C allele can be protective against myocardial infarction.

In conclusion, the rs6318 polymorphism of 5HT2C might have a protective effect against CV diseases and MI, which should be supported by large-scale studies.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed July 5, 2018.
- Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri. Available at: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24572>. Accessed July 5, 2018.
- Chico TJ, Milo M, Crossman DC. The genetics of cardiovascular disease: new insights from emerging approaches. *J Pathol* 2010;220:186-197. <https://doi.org/10.1002/path.2641>
- Delles C, McBride MW, Padmanabhan S, Dominiczak AF. The genetics of cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:309-316. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.07.010>
- Abbate R, Sticchi E, Fatini C. Genetics of cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2008;5:63-66.
- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:634-638. <https://doi.org/10.1136/jech.57.8.634>
- Janssens ACJW, Aulchenko YS, Elefante S, Borsboom GJJM, Steyerberg EW, van Duijn CM. Predictive testing for complex diseases using multiple genes: Fact or fiction? *Genet Med* 2006;8:395-400. <https://doi.org/10.109701.gim.0000229689.18263.f4>
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm316>
- Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;376:1393-1400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61267-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61267-6)
- Vaarhorst AAM, Lu Y, Heijmans BT, et al. Literature-based genetic risk scores for coronary heart disease: the Cardiovascular Registry Maastricht (CAREMA) prospective cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:202-209. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960708>
- van der Net JB, Janssens ACJW, Sijbrands EJG, Steyerberg EW. Value of genetic profiling for the prediction of coronary heart disease. *Am Heart J* 2009;158:105-110. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.04.022>
- Humphries SE, Yiannakouris N, Talmud PJ. Cardiovascular disease risk prediction using genetic information (gene scores): is it really informative? *Curr Opin Lipidol* 2008;19:128-132. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3282f5283e>
- Brummett BH, Babyak MA, Jiang R, et al. A functional polymorphism in the 5HTR2C gene associated with stress responses also predicts incident cardiovascular events. *Plos One* 2013;8:e82781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082781>
- Abacı A. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2011;39:1-5. <https://doi.org/10.5543/tkda.2011.abaci>
- Onat A, Can G. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni coroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. In: Onat A, ed. *Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük*. 1st ed. İstanbul: Lagos Yayıncılık, 2017;20-28.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-2362. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570>

18. Yiannakouris N, Katsoulis M, Dilis V, et al. Genetic predisposition to coronary heart disease and stroke using an additive genetic risk score: a population-based study in Greece. *Atherosclerosis* 2012;222:175-179. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.033>
19. Hlatky MA, Chair F, Greenland P, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: A scientific statement from the American Heart Association on behalf of the American Heart Association Expert Panel on subclinical atherosclerotic diseases and emerging risk factors and the stroke council. *Circulation* 2009;119:2408-2416. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278>
20. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:385-394. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.12.011>
21. Han Y, Yang Y, Zhang X, Yan C, Xi S, Kang J. Relationship of the CAG repeat polymorphism of the MEF2A gene and coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:987-992. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.159>
22. O'Neil R. Role of the 5HT2c receptor in regulation of metabolism and mesolimbic dopamine. *Vanderbilt Rev Neurosci* 2010;2:19-24.
23. Wei Z, Wang L, Xuan J, et al. Association analysis of serotonin receptor 7 gene (HTR7) and risperidone response in Chinese schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:547-551. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.02.008>
24. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:533-554.
25. HTR2C 5-hydroxytryptamine receptor 2C. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3358>. Accessed July 5, 2018.
26. Opgen-Rhein C, Brandl EJ, Müller DJ, et al. Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. *Pharmacogenomics* 2010;11:773-780. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.50>
27. Bah J, Westberg L, Baghaei F, et al. Further exploration of the possible influence of polymorphisms in HTR2C and 5HTT on body weight. *Metabolism* 2010;59:1156-1163. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009>
28. Brummett BH, Kuhn CM, Boyle SH, Babyak MA, Siegler IC, Williams RB. Cortisol responses to emotional stress in men: Association with a functional polymorphism in the 5HTR2C Gene. *Biol Psychol* 2012;89:94-98. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.09.013>

Acknowledgment

This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit with grant number 14HZL008.

Acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda yakınma şiddetini değerlendirmede hasta ve hekim algısı

Evaluation of the severity of the complaints in patients presenting to the emergency department with dyspnea: Patient and physician perception

Özlem Dikme, Özgür Dikme

Gönderilme tarihi:30.11.2018

Kabul tarihi:18.04.2019

Özet

Amaç:Tanı ve tedavi yönetiminde önemli olan nefes darlığı şiddetini belirlemekte çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Bu çalışmada Modifiye Borg, Medical Research Council ve Vizüel Analog Skalaları kullanılarak nefes darlığı şiddetini tanımlamada hasta ve hekim değerlendirmeleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:Prospektif, gözleme dayalı, kesitsel yapılan çalışmaya acil servise nefes darlığı yakınmasıyla başvuran 18 yaş üzeri ardışık hastalar alındı. Hastalara nefes darlığı şiddetini belirlemek amacıyla Vizüel Analog ve Borg skalaları üzerinde işaretleme yaptırıldı. Hekimler tarafından da nefes darlığı şiddeti Vizüel Analog ve Medical Research Council skalalarıyla değerlendirildi. Skorlama sonuçlarının birbirleriyle olan ilişkileri incelendi.

Bulgular:87 hastanın 43'ü (%49,4) erkekti, yaş ortalaması 72,1±12,7 yılıdır. Hastalarda Vizüel Analog Skala ile Borg skoru ($r=0,978$, $p\leq 0,001$), hekimlerde ise Vizüel Analog Skala ile Medical Research Council skoru ($r=0,928$, $p\leq 0,001$) arasında; hasta ile hekim karşılaştırmalarında ise hasta-hekim Vizüel Analog Skala skorları ($r=0,641$, $p\leq 0,001$) ve hasta Borg ile hekim Medical Research Council skorları ($r=0,632$, $p\leq 0,001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Yaş değerlendirildiğinde; hasta-hekim Vizüel Analog Skala skoru 65 yaş altı ($r=0,413$, $p=0,032$) ve 65 yaş üstü grupta ($r=0,722$, $p\leq 0,001$) anlamlı pozitif korele saptandı. Erkek ($r=0,730$, $p\leq 0,001$) ve kadın ($r=0,500$, $p\leq 0,001$) hastaların değerlendirilmesinde hasta-hekim Vizüel Analog Skala skorları ve yine erkeklerde ($r=0,711$, $p\leq 0,001$) ve kadınlarda ($r=0,542$, $p\leq 0,001$) hasta Borg skoru ile hekim Medical Research Council Skalası skoru arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı.

Sonuç:Acil serviste hasta ve hekim gözüyle nefes darlığı şiddetini değerlendirmede kullanılan Vizüel Analog Skalası, Borg ve Medical Research Council skalaları koreledir. Ancak korelasyon gücü 65 yaş altında ve kadınlarda daha düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, nefes darlığı, modifiye Borg skalası, vizüel analog skala, Medical Research Council skalası.

Dikme Ö, Dikme Ö. Acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda yakınma şiddetini değerlendirmede hasta ve hekim algısı. Pam Tıp Derg 2019;12:251-259.

Abstract

Purpose:Various scales are used to determine the severity of dyspnea. In this study we aimed to determine the relationship between patient-physician evaluations by using modified Borg, Medical Research Council and visual analog scales.

Materials and Methods:This prospective, observational, cross-sectional study included consecutive patients over 18 years who presented with dyspnea to emergency department. The severity was evaluated by patients with using visual analog and Borg scales and by physicians with using visual analog and Medical Research Council Scale.

Results:Of the 87 patients, 43 (49.4%) were male and the mean age was 72.1±12.7. Patients' visual analog scale and Borg scores ($r=0.978$, $p\leq 0.001$) and physicians' visual analog scale and Medical Research Council scores ($r=0.928$, $p\leq 0.001$), and also, patient-physician visual analog scores ($r=0.641$, $p\leq 0.001$) and patients' Borg and physicians' Medical Research Council scores ($r=0.632$, $p\leq 0.001$) were positively correlated. The patient-physician visual analog scores were found positively correlated even in age lower 65 years ($r=0.413$, $p=0.032$) and age over 65 years groups ($r=0.722$, $p\leq 0.001$). Physicians' and patients' visual analog scores were positive correlated in male ($r=0.730$, $p\leq 0.001$) and female ($r=0.500$, $p\leq 0.001$). Physicians' Medical Research Council and patients' Borg scores were significant positive correlated in the evaluation of male ($r=0.711$, $p\leq 0.001$) and female ($r=0.542$, $p\leq 0.001$).

Conclusion:Visual analog scale, Borg and Medical Research Council scales which were used to evaluate the severity of dyspnea in the emergency department are correlated with each other. However, the correlation power is lower in the group of age lower than 65 years and female patients.

Özlem Dikme, Uz. Dr. Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: ozlemakinci80@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-9739-3925) (Sorumlu yazar)

Özgür Dikme, Uz. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, İSTANBUL, e-posta: drozgurdikme@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6221-7932)

Key Words: Emergency department, dyspnea, visual analog scale, modified Borg scale, Medical Research Council scale.

Dikme Ö, Dikme Ö. Evaluation of the severity of the complaints in patients presenting to the emergency department with dyspnea: Patient and physician perception. Pam Med J 2019;12:251-259.

Giriş

Nefes darlığı hastayı hekime götüren en önemli yakınmalardan birisidir. İş göremezliğe kadar gidebilen günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma, yaşam kalitesinde bozulma ve anksiyetenin sık nedenleri arasında olan nefes darlığı, solumada güçlük hissi ya da solunum sıkıntısı olarak tanımlanır. Hastalar tarafından sıklıkla “soluksuzluk, nefes alamama” şeklinde ifade edilen bu yakınma; Amerikan Toraks Derneği ise nefes darlığını “hoş olmayan veya konforsuz soluk alma hissi ve çeşitli yoğunlukta duyuların oluşturduğu kişisel solunum rahatsızlığı deneyimi” olarak tanımlamıştır [1]. Acil servise nefes darlığı ile gelen hastaların yaklaşık üçte birinin etiolojisinde kardiyak ve de pulmoner nedenlerden oluştuğu bilinmekle birlikte, nefes darlığı tek bir sistemde ya da patofizyolojik mekanizmada bozulma sonucu değil, pek çok sistemi ilgilendiren sorunlar sonrası gelişebilmektedir [2]. Nefes darlığının altında yatan temel patofizyolojinin saptanması subjektif bir yakınma olan nefes darlığının varlığı ve derecesinin ölçümü için son derece önemlidir. Nefes darlığının derece ve şiddetini ölçmek ya da günlük yaşam üzerine etkisini değerlendirmek için geliştirilmiş çeşitli psikofiziksel ölççekler ve teknikler bulunmaktadır. Psikofiziksel testler, dışarıdan eklenen yüklerle karşılık solunumdaki değişikliklerin algılanışını ölçmeye dayanmaktadır. Bu yaklaşım solunuma ait duyuların anlaşılmasında faydalı bulunmuş olsa da teknik ve zamanla ilgili sorunlar nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır. Klinik ölççekler ise hastada nefes darlığını oluşturan işin büyüklüğünü belirlemeye yönelmiştir. Literatürde, subjektif bir yakınma olan nefes darlığının nedenini saptayarak tedavi etmenin yanı sıra derecesinin ölçümünün de önemli olduğu vurgulanmaktadır [3].

Nefes darlığı ölççekleri tek yönlü ve çok yönlü olarak ikiye ayrılmaktadır [3]. Çalışmalara bakıldığında yaygın olarak kullanılan dört adet tek yönlü ölççek ile karşılaşılmaktadır: Vizüel Analog Skalası (VAS), Oksijen Tüketim Diagramı, Modifiye Borg Skalası ve Sözel Derecelendirme Skalası. Bunlar arasında

en sık kullanılan tek yönlü ölççekler, Modifiye Borg Skalası ve VAS'dır. Çok yönlü nefes darlığı ölççekleri ise şiddet ile günlük aktivite ve konuşma yanı sıra; korku, depresyon, solunum sırasında harcanan çaba gibi birçok parametreyi de ölçmekte kullanılmaktadır. En sık kullanılan iki ölççek, Bazal Dispne İndeksi/Geçiş Dispne İndeksi ve Medical Research Council Skalası (MRC)'dir.

Nefes darlığının hasta ve hekim tarafından algılanmasındaki ilişki birçok kez çalışmalara konu olmuştur. Bu çalışmada, acil servis başvurularında önemli bir yer kaplayan nefes darlığı yakınmasında erişkin hastalarda yakınma şiddetinin hasta (VAS, Modifiye Borg skalası) ve hekime yönelik (VAS, MRC skalası) değerlendirilerek korelasyonlarının belirlenmesi ve değerlendirme sonuçlarının demografik parametreler, klinik ve sonlanım verileriyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Gözleme dayalı, kesitsel, analitik dizayn edilen araştırmaya bölgesel etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı (İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 09/11/2018, Karar no: 1498). Araştırma evrenini, etik kurul onayından sonraki üç ay süresince acil servise nefes darlığı yakınması, ya da nefes yetmezliği, nefes açlığı gibi karşılığı olabilecek ifadeler kullanan 18 yaş üzerindeki tüm erişkin hastalar oluşturdu. Travma olguları, zehirlenmeler, gebe hastalar, gelişte entübe veya arrest olan hastalar ve okuma/yazma bilmeyen, körlüğü olan, bilişsel olarak anlamaya engel teşkil eden psikiyatrik hastalık veya mental durumu bulunan hastalar çalışmadan dışlandı. Yine Modifiye Borg Skalasına göre nefes darlığı yakınmasını yok ya da hafif olarak belirleyen hastalar (Borg<3) çalışma dışında bırakıldı (Tablo 1). Çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan hastaların tümü araştırma hakkında bilgilendirildi ve kabul eden hastalardan yazılı onam formu alındı, kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma hastaları için acil serviste ilk değerlendirme, stabilizasyon ve acil müdahale, resüsitasyon

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri.

		n	%
Yaş	≤ 65	27	31,0
	> 65	60	69,0
Cinsiyet	Erkek	43	49,4
	Kadın	44	50,6
Triaj Kodu	Kırmızı	49	56,3
	Sarı	38	43,7
Acil Servise Başvuru Şekli	Ayaktan	57	65,5
	Ambulans	30	34,5
Son 1 Ay İçinde Nefes Darlığı İle Hastaneye Başvuru	Var	36	41,4
	Yok	51	58,6
Nefes Darlığı Sonrası Hastaneye Yatış Öyküsü	Var	36	41,4
	Yok	51	58,6
Entübasyon Öyküsü	Var	11	12,6
	Yok	76	87,4
Kronik Hastalık	Var	77	88,5
	Yok	10	11,5
Sigara Kullanımı	Var	28	32,2
	Yok	59	67,8
Kan Basıncı, mmHg	Hipotansif (<90/60)	6	6,9
	Normal (90-139/60-89)	47	54
	Hipertansif (≥140/90)	34	39,1
Nabız, atım/dk	Normal (60-100)	45	51,7
	Taşikardik (>100)	42	48,3
Solunum Sayısı, solunum/dk	Normal (12-20)	61	70,1
	Taşıpne (>20)	26	29,9
Vücut Isısı, °C	Normal (35-38)	77	88,5
	Yüksek (>38)	10	11,5
Periferik Oksijen Saturasyonu, %	Düşük (<90)	26	29,9
	Normal (>90)	61	70,1
Akciğer Fizik Muayenesi	Normal	10	11,5
	Anormal	77	88,5
	Taburcu	39	44,8
Sonlanım	Servis Yatışı	30	34,5
	Yoğun Bakım Yatışı	18	20,7
Konsültasyon İhtiyacı	Var	64	73,6
	Yok	23	26,4
	KOAH/Astım	17	19,5
	Pnömoni	29	33,3
	Akciğer Ödemi	33	37,9
Son Tanı	Akut Koroner Sendrom	4	4,6
	Pulmoner Tromboemboli	2	2,3
	Nonspesifik	2	2,3

gibi işlemlerde çalışma sebebiyle herhangi bir değişiklik uygulanmadı. Acil servis işleyişi olması gerektiği gibi rutininde devam etti.

Acil servise nefes darlığı yakınmasıyla başvuran 18 yaş üzeri ardışık hastalar çalışmaya alındı. Örneklem hesabında, acil servis başvurularının yaklaşık %6'lık kısmının nefes darlığı şikayetinden kaynaklanıyor olması sebebi ile güven aralığı %95 olacak şekilde %95 gücü elde etmek için en az 87 hastanın alınmasına karar verildi. Çalışma hastalarının nefes darlığına yönelik yakınma değerlendirmesi acil servise ilk girişte hasta ve birincil bakımından sorumlu hekimi karşılaştığında her ikisine de eş zamanlı olarak uygulandı. Hastalar nefes darlığı şiddetini belirlemek amacıyla VAS ve Modifiye Borg skorlamaları üzerinde işaretleme

yaptılar. Benzer şekilde hastayı ilk karşılayan acil tıp hekimleri de hastadaki nefes darlığı şiddetini VAS ve MRC skorlamaları üzerinden değerlendirdiler. VAS, her olguda hem hasta hem de hekim için ayrı ayrı uygulandı. Yüz milimetrelilik bir yatay çizgi üzerinde kalemle işaretleme yapıldı. Bu çizginin 0 mm noktası nefes darlığı yok, 100 mm noktası ise olabilecek en şiddetli nefes darlığı yakınması idi (Resim 1). Hasta ve hekim birbirlerine kör şekilde ölçek üzerinde o anki solunum sıkıntısının şiddetini bu iki dereceyi kriter alarak işaretlediler. Puanlama, işaretli noktanın cetvel yardımıyla ölçülmesiyle yapıldı. Modifiye Borg Skorlaması'nda ise hastalar derecelerine göre nefes darlığının şiddetini tanımlayan on maddeden oluşan bir skala üzerinde işaretleme yaptılar (Resim 2). MRC skalasında ise, hekim hastanın nefes



Resim 1. Vizüel Analog Skala (VAS).

0- yok
0.5- zorlukla fark edilebilir düzeyde
1- çok hafif
2- hafif
3- orta
4- biraz ciddi
5- ciddi
6- 5 ile 7 arası
7- çok ciddi
8- 7 ile 9 arası
9- çok çok ciddi
10- en şiddetli

Resim 2. Modifiye Borg Skalası.

- 1- Dispne yok.** Düz yerde hafif hızla hareket ederken veya hafif yokuşa çıkarken solunum sıkıntısı yok.
- 2- Hafif dispne.** Düz yerde hızlı hareket ederken veya hafif yokuşa çıkarken solunum sıkıntısı var.
- 3- Orta şiddette dispne.** Düz yerde yürürken yaşlılarından daha yavaş yürür, soluklanmak için duraklar.
- 4- Şiddetli dispne.** 100 metre kadar veya birkaç dakika yürüyünce nefes almak için durur.
- 5- Çok şiddetli dispne.** Evde günlük işlerini yaparken (elbiselerini giyerken, çıkarırken veya tuvalete giderken) nefessiz kalır.

Resim 3. Medical Research Council (MRC) Skalası.

darlığı hissi meydana getiren fiziksel aktivitelere yönelik sorgulamasını skaladaki beş madde üzerinden yaparak, değerlendirdiği hasta için en uygun sonucu işaretledi (Resim 3).

VAS, Borg ve MRC skorları ile belirlenen nefes darlığı şiddetlerinin demografik parametreler, klinik ve sonlanım verileriyle ilişkisi araştırıldı. Tüm analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. İstatistiksel yöntem olarak; verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov test ile ölçüldü. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 87 hastanın yaş ortalaması $72,1 \pm 12,7$ yıl ve hastaların 43'ü (%49,4) erkek idi (Tablo 1). Nefes darlığı şiddetinde hasta VAS ortalaması $71,3 \pm 19,9$ mm, hekim VAS ortalaması $54,4 \pm 19,7$ mm idi (Tablo 2). Her iki grupta VAS değerleri yaş ve cinsiyetten bağımsızken, kırmızı triyaj kodu (hasta VAS $p = 0,001$, hekim VAS $p < 0,001$) ve hastaların acil servise ambulans ile kabulü (hasta VAS $p = 0,029$, hekim VAS $p = 0,002$) arasında anlamlı ilişki saptandı. Daha önce hastanede nefes darlığı nedeniyle yatış öyküsünün varlığı ile hasta VAS ($p < 0,001$) ve hekim VAS ($p < 0,001$) arasında anlamlı ilişki saptanırken, öyküsünde entübasyon uygulanmış olması, kronik hastalık

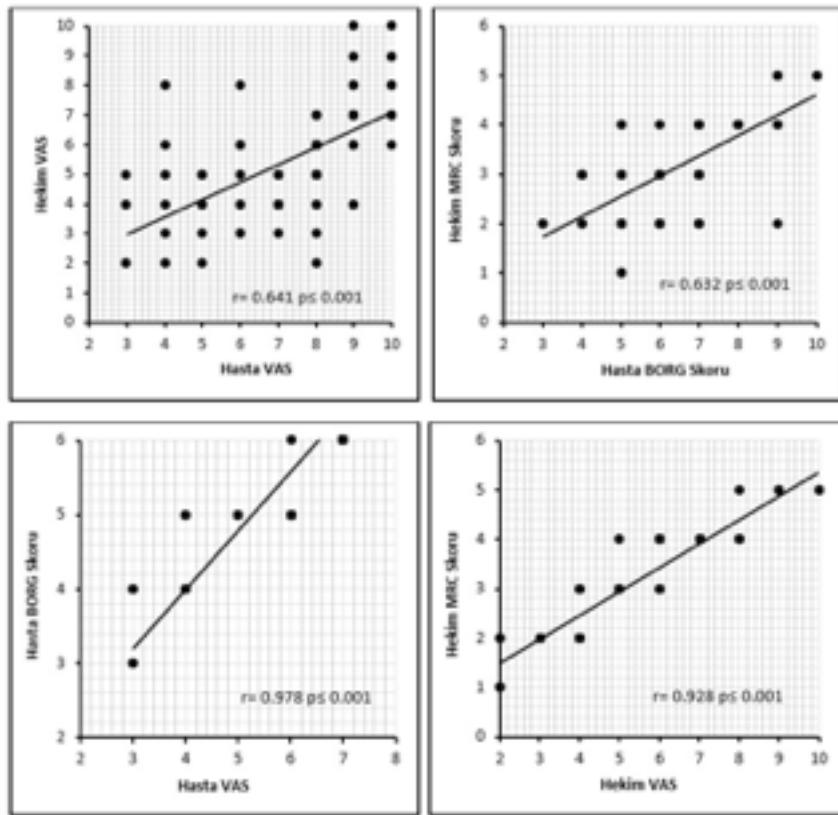
varlığı ve sigara kullanım öyküsünden iki grup da bağımsız bulundu. Hastaya ait VAS değerleri vital bulgularda kan basıncı ve vücut sıcaklığından bağımsız iken nabız ($p = 0,004$), solunum sayısı ($p = 0,009$) ve SpO2 ($p = 0,007$) ile ilişkili, hekime ait VAS değerleri ise kan basıncı düşüklüğü ($p < 0,001$), nabız ($p = 0,005$), solunum sayısı ($p < 0,001$) ve SpO2 ($p < 0,001$) ile anlamlı ilişkide iken sadece vücut sıcaklığından bağımsız bulundu. Hastalarda akciğer fizik muayene bulgusu varlığı (hasta VAS $p = 0,002$, hekim VAS $p < 0,001$), konsültasyon ihtiyacı (hasta VAS $p = 0,014$, hekim VAS $p < 0,001$) ve sonlanımında taburculuğu üzerinde (hasta ve hekim VAS her ikisi için de $p < 0,001$) anlamlı iken hastanın son tanısı üzerinde hasta VAS anlamsız bulunurken hekim VAS değerleri KOAH ile akciğer ödemi grupları arasındaki karşılaştırmada ($p = 0,008$) da anlamlı bulundu.

Hastalarda VAS ile Borg skoru ($r = 0,978$, $p \leq 0,001$) arasında hekimlerde ise VAS ile MRC skoru ($r = 0,928$, $p \leq 0,001$) arasında; hasta ile hekim karşılaştırmalarında ise VAS skorları ($r = 0,641$, $p \leq 0,001$) ve hasta Borg ile hekim MRC skorları ($r = 0,632$, $p \leq 0,001$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı (Resim 4). Yaş açısından değerlendirildiğinde; VAS skoru hasta ile hekim arasında 65 yaş altı ($r = 0,413$, $p = 0,032$) ve 65 yaş üstü grupta ($r = 0,722$, $p \leq 0,001$) ve hasta Borg skoru ile hekim MRC skoru 65 yaş altı ($r = 0,444$, $p = 0,020$) ve 65 yaş üstü grupta ($r = 0,707$, $p \leq 0,001$) anlamlı pozitif korele bulundu (Tablo 3). Erkek ($r = 0,730$, $p \leq 0,001$) ve kadın ($r = 0,500$, $p \leq 0,001$) hastaların

değerlendirilmesinde hasta ile hekim VAS skorları ve yine erkeklerde ($r=0,711$, $p\leq 0,001$) ve kadınlarda ($r=0,542$, $p\leq 0,001$) hasta Borg skoru ile hekim MRC skoru arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı (Tablo 3). Taburcu edilen ($r=0,395$, $p=0,013$) ve hastaneye yatırılan ($r=0,706$, $p\leq 0,001$) hastalarda hasta ile hekim VAS skorları arasında anlamlı pozitif korelasyonlar gözlemlendi. Taburculukta ($r=0,273$, $p=0,093$) hasta Borg skoru ile hekim MRC skoru arasında korelasyon anlamsızken, yatışta ($r=0,746$, $p\leq 0,001$) anlamlı bulundu (Tablo 3).

Başvuru şekli incelendiğinde ayakta ($r=0,560$, $p\leq 0,001$) ve ambulans ile ($r=0,741$,

$p\leq 0,001$) başvurular da hasta ile hekim VAS skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Benzer şekilde ayakta ($r=0,537$, $p\leq 0,001$) ve ambulans ($r=0,729$, $p\leq 0,001$) ile başvurularda da hasta Borg skoru ile hekim MRC skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 3). Konsültasyon ihtiyacı olan ($r=0,650$, $p\leq 0,000$) ve olmayan ($r=0,528$, $p\leq 0,010$) gruplarda hasta ve hekim VAS skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon var iken; hasta Borg skoru ile hekim MRC skoru konsültasyon ihtiyacı olan grupta anlamlı ($r=0,653$, $p\leq 0,000$) korele iken konsültasyon ihtiyacı olmayan grupta ($r=0,412$, $p\leq 0,051$) anlamlı değildi (Tablo 3). Hem hasta ile hekim



Resim 4. Nefes darlığı şiddetini saptamada kullanılan skalalar ve birbirleri ile korelasyonları.

Tablo 2. Nefes darlığı skorları ve ortalamaları.

	Minimum - Maksimum	Medyan	Ortalama ± standart sapma
Hasta VAS	3-10	7,0	7,1 ± 2,0
Hasta BORG Skoru	3-10	6,0	6,5 ± 1,7
Hekim VAS	2-10	5,0	5,4 ± 2,0
Hekim MRC Skoru	1-5	3,0	3,2 ± 1,0
Hasta-Hekim VAS farkı	-4-6	2,0	1,7 ± 1,7

Tablo 3. Nefes darlığı ölçeklerinde hasta ve hekim ilişkisinin çalışmadaki verilerle karşılaştırılması.

		Hasta-Hekim VAS		BORG- MRC	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Toplam		0,641	≤0,001	0,632	≤0,001
Yaş	≤65	0,413	0,032	0,444	0,020
	>65	0,722	≤0,001	0,707	≤0,001
Cinsiyet	Erkek	0,730	≤0,001	0,711	≤0,001
	Kadın	0,500	0,001	0,542	≤0,001
Son Durum	Taburcu	0,395	0,013	0,273	0,093
	Yatış	0,706	≤0,001	0,746	≤0,001
Acil Servise Başvuru Şekli	Ayaktan	0,560	≤0,001	0,537	≤0,001
	Ambulans	0,741	≤0,001	0,729	≤0,001
Konsültasyon İhtiyacı	Var	0,650	≤0,001	0,653	≤0,001
	Yok	0,528	0,010	0,412	0,051
Acil Serviste Kalış Süresi	≤4 Saat	0,497	≤0,001	0,527	≤0,001
	>4 Saat	0,814	≤0,001	0,697	≤0,001
Son 1 Ay İçinde Nefes Darlığı İle Hastaneye Başvuru	Var	0,503	0,002	0,486	0,003
	Yok	0,700	≤0,001	0,693	≤0,001
Nefes Darlığı Şikayeti İle Hastaneye Yatış Öyküsü	Var	0,685	≤0,001	0,755	≤0,001
	Yok	0,523	≤0,001	0,426	0,002

VAS skorları hem de hasta Borg ile hekim MRC skorları acil serviste kalış süresi ≤4 saat ($r=0,497$, $p\leq0,001$; $r=0,527$, $p\leq0,001$) ve >4 saat ($r=0,814$, $p\leq0,001$; $r=0,697$, $p\leq0,001$) olan gruplarda anlamlı pozitif korele bulundu (Tablo 3). Son bir ay içerisinde nefes darlığı ile hastaneye başvuru öyküsü olan ($r=0,503$, $p\leq0,001$) ve olmayan ($r=0,700$, $p\leq0,001$) hastalarda ve yine bu sebeple yatış öyküsü olan ($r=0,685$, $p\leq0,001$) ve olmayan ($r=0,523$, $p\leq0,001$) hastalarda hasta ile hekim VAS skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Hasta Borg skoru ile hekim MRC skorunda da son bir ay içerisinde başvuru öyküsü olan ($r=0,486$, $p=0,003$) ve olmayan ($r=0,693$, $p\leq0,001$) hastalarda ve yatışı olan ($r=0,755$, $p\leq0,001$) ve olmayan ($r=0,426$, $p=0,002$) hastalarda pozitif korelasyon saptandı (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda acil serviste hasta ve doktor gözüyle nefes darlığı şiddetini değerlendirmede kullanılan VAS, Borg ve MRC ölçekleri birbirleri ile korele bulundu. VAS ve Borg tek yönlü ölçeklerinde hasta ile hekim arasında uyum olduğu; hasta için VAS değerleri arttıkça Borg değerinin de arttığı ortaya koyuldu. Hekim

MRC skoru hekim VAS ve hasta VAS ve Borg skorları ile koreleydi. 65 yaş altında, kadınlarda, taburcu olanlarda, ayaktan başvuru yapanlarda, konsültasyon ihtiyacı olmayanlarda, acilde kalış süresi ≤4 saat olanlarda, son bir ay içerisinde nefes darlığı ile hastaneye başvuranlarda ve daha önce nefes darlığı sebebi ile hastaneye yatış öyküsü olmayanlarda korelasyon gücü daha düşük bulundu.

Çalışmamız VAS, Borg ve MRC ölçeklerini birbirleri ile korele bularak bu ölçeklerin birbiri yerine güvenle uygulanabilir ve tercih edilebilir olduklarını ortaya koymaktadır. İster hasta ister hekim gözüyle olsun değerlendirilen nefes darlığı şiddetlerinin birbirleriyle paralellik gösterdiği, bu ölçeklerin birbirleri yerine ve güvenle kullanılabilmesi kanısına varılabilir. Ancak ölçeklerde hasta skor ortalamasının hekim skor ortalamasına göre daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. Her ne kadar çalışma öncesi bilgilendirme yapılmış ve onam alınmış olsa da hastaların yakınmalarının şiddetini daha yüksek göstererek tedaviye daha erken ulaşabileceği fikri buna sebep olmuş olabilir. Ayrıca hasta kişisel olarak yaşadığı bir problemi yani şikayetini daha önemli hissederek yüksek

puan işaretliyorken hekim hastanın şikayetini daha önemsiz değerlendirerek daha düşük puan işaretliyor olabilir. Yine değişkenler ile ayrıntılı incelendiğinde skorlar arasındaki bu ortalama farkının aslında gençler, kadınlar, taburcu olanlar, ayaktan başvuru yapanlar, konsültasyon ihtiyacı olmayanlar, acilde kalış süresi kısa olanlar, son bir ay içerisinde nefes darlığı ile hastaneye başvuranlar ve daha önce nefes darlığı sebebi ile hastaneye yatış öyküsü olmayanlardan kaynaklandığı belirlendi.

Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda VAS'ın nefes darlığı şiddetini değerlendirmede kullanılabilecek güvenilir bir ölçek olduğu, hatta nefes darlığı şiddetindeki dakikalık değişikliklere bile duyarlı olduğu belirtilmektedir. Yine Borg skalası, ilk olarak 1970 yılında fiziksel egzersiz sırasında harcanan çabanın ölçülmesi amacıyla geliştirilmiş sonrasında ise modifiye edilmiştir. Sıklıkla eforla oluşan nefes darlığının şiddetini ve istirahat halindeki nefes darlığının şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmamızda her iki tek yönlü ölçek de kullanılmış ve hasta ile hekim arasında uyum olduğu; hasta için VAS değerleri arttıkça Borg skorlamasındaki değerin de arttığı ortaya koyulmuştur. Bu sebeple birbiri yerine güvenle uygulanabilir ve tercih edilebilir ölçeklerdir. Ancak Modifiye Borg skalası için derecelerine göre nefes darlığı şiddetini tanımlayan on maddeden oluşması ve şiddetin tanımlanıyor olması sebebiyle hastalar açısından daha kolay uygulandığına yönelik veriler literatürde bildirilmektedir. MRC skalası ise ilk olarak Fletcher tarafından, akciğer hastalığı olan kişiler ile olmayanların efor sırasındaki nefes darlığı şiddetlerini karşılaştırma amacıyla kullanılmıştır. Daha sonrasında İngiliz Medikal Araştırma Kurulu (Medical Research Council: MRC), tarafından hastalığın doğal seyrinin izlenmesi amacıyla bu ölçek daha da geliştirilerek kullanıma sunulmuştur. Yine çalışmamızda MRC skoru hastanın işaretleme yaptığı VAS ve Borg skoru ile, hekimin işaretleme yaptığı VAS ile de anlamlı ilişkide bulundu. Skorlar arttıkça MRC skoru da yükselmekteydi ki bu ilişki literatürle de uyumlu idi [1, 4-7]. Ancak literatürde tersi bildirimde bulunan çalışmalar da mevcuttur. Rosi ve ark. astım hastalarının hava yolu obstrüksiyonu ve inflamasyonunda nefes darlığı algılarını araştırmak amacıyla yaptıkları bir derlemede dispne skorlarının değişken yanıtlar ortaya koyduğunu bildirmiş ve bunun

da karmaşık fizyolojik mekanizmalar sonucunda ortaya çıkan nefes darlığının sonuçta subjektif bir yakınma olmasına ve birçok faktörden etkilenmesine bağlamışlardır [8].

Nefes darlığı, geriyatrik hasta popülasyonu için de acil servislere başvurunun önde gelen nedenlerinden birisidir [4]. Nefes darlığının objektif kriterlerle sınıflandırılmasının hasta değerlendirmesi, yönetimi ve prognozu üzerinde önemli bir role sahip olması sebebiyle Yürüktümen ve ark. acil serviste yaşlı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında VAS, Borg ve MRC ölçeklerini daha yaygın kullanılmaları, güvenilirliklerinin ve geçerliliklerinin pek çok çalışmada ispatlanmış olması nedeniyle tercih etmişler ve bu ölçekleri güvenle kullanılabilir, laboratuvar ve klinik verilerle ilişkili olarak tanımlamışlardır [2]. Literatürde "kişi ne kadar yaşlı olursa algısı o kadar az doğru olur" denilmektedir [9]. Higgs ve Laszlo 60 yaşını dönüm noktası olarak belirtmişlerdir [10]. Biz bu çalışmada alt grup analizi olarak yaşlı hastalarda ölçeklerin hasta ve hekim arasındaki uyumunu değerlendirdiğimizde 65 yaş altı grupta hasta ve hekim korelasyonunu 65 yaş üstü gruba göre daha düşük bulduk. Bu durum yaşlı hastaların nefes darlığı durumunu genç hastalara göre daha sık tecrübe etmiş olmaları nedeniyle değerlendirmede daha objektif yanıtlara sahip olmalarına bağlı olabilir. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarda da olduğu gibi tüm ölçeklerin sonuçları yaş ve cinsiyetten bağımsız bulunmuştur. Ancak hasta ve hekim sonuçları her iki grupta karşılaştırıldığında her iki cinsiyette de şiddet değerlendirmesinde hasta ve hekim korele bulurken erkek hastalarda korelasyonun kadın hastalara göre daha güçlü olduğu bulundu. Erkek hastalar kadın hastalara göre yakınmalarını daha objektif değerlendirebilmekteydi. Foglio ve ark. egzersiz kapasitesi ve nefes darlığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada egzersiz düzeyinden bağımsız olarak kadınların her seviyede erkeklerden daha fazla nefes darlığı hissettiklerini bildirmişlerdir [11].

Wilson ve ark. tekrarlayan tecrübe ile birlikte dispne duyarsızlığı algısının arttığını bildirmişlerdir [12]. Meek ise KOAH'lı hastalarda yaptığı bir çalışmada hastaların tekrarlayan tecrübelerde tecrübesiz grupla kıyaslandığında yakınmayı ifade edişlerinde daha az fark gösterdiklerini (objektif) ancak tecrübesiz grupta

bu farkın daha fazla olduğunu bildirmiştir [13]. Biz çalışmamızda daha önce nefes darlığı nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olan yani tecrübesi olan hastalarda korelasyonun daha zayıf olduğunu bulduk.

Çalışmamızda önemli kısıtlılıklarımız da mevcuttu. Öncelikle çalışma küçük örneklem sayısına sahipti ve bir eğitim ve araştırma hastanesinde tek merkezli bir çalışma olarak yapıldı. Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçlarının günlük pratikte uygulanmasını önermeye yönelik genelleme yapmak mümkün değildir. Etiyolojik nedenlere yönelik alt grup (KKY, KOAH, pnömoni vb) analizleri yapılamadı ve bu gruplarda nefes darlığı şiddetini değerlendirmeye yönelik ölçeklerin kullanılmasının sonuçları değerlendirilemedi. Son olarak nefes darlığı şiddeti hasta ve hekim tarafından ölçeklerde tek bir defa işaretleme yapılarak değerlendirildi. Tedavi sonrası yanıt değerlendirilmedi. Dolayısıyla tedavi öncesi ve sonrası işaretlemelerin hem kendi içerisinde hem de birbirleri arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

Sonuç olarak acil serviste hasta ve doktor gözüyle nefes darlığı şiddetini değerlendirmede kullanılan VAS, Borg ve MRC skalaları koreledir ve birbirleri yerine güvenle kullanılabilir. Ancak korelasyon gücü 65 yaş altında, kadınlarda, taburcu olanlarda, ayaktan başvuru yapanlarda, konsültasyon ihtiyacı olmayanlarda, acilde kalış süresi ≤ 4 saat olanlarda, son bir ay içerisinde nefes darlığı ile hastaneye başvuranlarda ve daha önce nefes darlığı sebebi ile hastaneye yatış öyküsü olmayanlarda daha düşüktür.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkileri bulunmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Meek PM, Schwartzstein RM, Adams L. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:321-340. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.ats898>
2. Yürüktümen A, Karcıoğlu Ö, Topacoğlu H, Karbek F. Dispne ile başvuran geriyatrik olgularda yakınlık şiddeti ile klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. Turk J Emerg Med 2009;9:163-168.
3. Kara D, Yıldız H. Dispne semptomunun değerlendirilmesinde dispne ölçeklerinin etkinlikleri ve kullanım sıklıkları. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg 2013;2:137-149.

4. Chin MH, Jin L, Karrison TG, et al. Older patients' health-related quality of life around an episode of emergency illness. Ann Emerg Med 1999;34:595-603.
5. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1185-1189. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.4.9802091>
6. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Prevalence and screening of dyspnea interfering with daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. J Pain Symptom Manage 2002;23:484-489.
7. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999;54:581-586.
8. Rosi E, Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Perception of airway obstruction and airway inflammation in asthma: a review. Lung 2006;184:251-258. <https://doi.org/10.1007/s00408-005-2590-z>
9. Cuttitta G, Cibella F, Bellia V, et al. Changes in FVC during methacholine-induced bronchoconstriction in elderly patients with asthma: bronchial hyperresponsiveness and aging. Chest 2001;119:1685-1690.
10. Higgs CMB, Laszlo G. Perception of asthma. In: Adams L, Guz A. eds. Lung biology in health and disease. 1st ed. New York: Marcel Dekker 1996;285-309.
11. Foglio K, Carone M, Pagani M, Bianchi L, Jones PW, Ambrosino N. Physiological and symptom determinants of exercise performance in patients with chronic airway obstruction. Respir Med 2000;94:256-263. <https://doi.org/10.1053/rmed.1999.0734>
12. Wilson RC, Jones PW. Influence of prior ventilatory experience on the estimation of breathlessness during exercise. Clin Sci (Lond) 1990;78:149-153.
13. Meek PM. Influence of attention and judgment on perception of breathlessness in healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Nurs Res 2000;49:11-19.

Meme kanserinde serum matriks metalloproteinaz 2-7-9, doku matriks metalloproteinaz inhibitörü 1, vasküler endotelial büyüme faktörü, interlökin 6 ve interlökin 8 düzeylerinin değerlendirilmesi

Evaluation of serum matrix metalloproteinase 2-7-9, tissue matrix metalloproteinase inhibitor 1, vascular endothelial growth factor, interleukin 6 and interleukin 8 levels in breast carcinoma

Serkan Değirmencioğlu, Aydın Demiray, Atike Gökçen Demiray, Burcu Taşköylü, Gamze Gököz Doğu

Gönderilme tarihi:03.12.2018

Kabul tarihi:03.01.2019

Özet

Amaç:Meme kanseri insidansının artması ve gelişen tedaviler ile sağkalımın uzaması izlemde yeni belirteçlere gereksinim ortaya çıkarmaktadır. Serum matriks metalloproteinaz 2, 7, 9 (MMP2, MMP7, MMP9), doku matriks metalloproteinaz inhibitörü1 (TIMP1), interlökin 6, interlökin 8 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) kanserogenezin farklı basamaklarında rol almaktadırlar. Çalışmamızın amacı meme kanseri hastalarında bu parametrelerin klinik evre, histopatolojik özellikler ve laboratuvar değerleri üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Meme kanseri patolojik tanısı konmuş kemoterapi naif yetmiş sekiz kadın hasta çalışmaya alındı. İstatistik, Statistical Package for Social Sciences version 15 ile hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. $p<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hasta gruplarını karşılaştırmalarında ki-kare ve Mann Whitney-U testi uygulandı.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı $52\pm 11,6$ bulundu. Hastalar "non-metastatik" ve "metastatik" şeklinde iki gruba ayrıldı. Metastatik grupta serum VEGF değeri 3,4 kat yüksek saptandı. Serum CA15-3 seviyesinde yükselme, artmış MMP9 ve IL6 seviyeleri ile anlamlı ilişkiliydi. Serum LDH seviyesi artmış hastalarda serum VEGF ve TIMP1 seviyeleri anlamlı arttı. Serum CRP artışı IL8, IL6 ve MMP9 artışı ile ilişkili bulundu. Serum VEGF seviyeleri progrese olgularda yüksekti. İzlemde kaybedilen hastaların serum VEGF seviyesi daha yüksek olmakla beraber istatistiksel anlamlı değildi. Hormon pozitif grupta negatif gruba göre serum MMP7 seviyeleri anlamlı düşük saptandı. HER2 (3+) hasta grubunda serum MMP2 seviyeleri HER2 (0/1+/2+) hasta grubuna göre daha yüksekti. Serum TIMP1 seviyesi ki 67 oranı %40 ve üzeri hastalarda, oran %40 altında olan hastalara göre anlamlı düşük bulundu.

Sonuç: Çalışmamız kısıtlı hasta sayısı ile yapılan kısa takip süresine sahip bir ön çalışma özelliğindedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, VEGF, IL6, IL8.

Değirmencioğlu S, Demiray A, Demiray AG, Taşköylü B, Gököz Doğu G. Meme kanserinde serum matriks metalloproteinaz 2-7-9, doku matriks metalloproteinaz inhibitörü 1, vasküler endotelial büyüme faktörü , interlökin 6 ve interlökin 8 düzeylerinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:261-267.

Abstract

Purpose:The increased incidence of breast cancer and development of new treatment modalities improved significant survival so new markers are needed for better assesment and follow up. Serum matrix metalloproteinase 2, 7, 9 (MMP2, MMP7, MMP9), tissue matrix metalloproteinase inhibitor 1 (TIMP1), interleukin 6, interleukin 8 and vascular endothelial growth factor (VEGF) take different parts in carcinogenesis. The aim of this study was to evaluate the relationship between these markers and clinical stage, histopathologic features and laboratory parameters.

Materials and Methods: Seventy-eight pathologically proven, chemotherapy naive breast cancer patients were enrolled. The analyses were carried out using SPSS v15 and $p<0.05$ was accepted as significant. Descriptive studies were analyzed using chi-square test and Mann-Whitney U-test depending on group numbers.

Serkan Değirmencioğlu Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: drserkandeg@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-1213-2778) (Sorumlu yazar).

Aydın Demiray, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: ademiray@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-3343-0184).

Atike Gökçen Demiray, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: agakaslan@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4397-5468).

Burcu Taşköylü, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: btaskoylu@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4755-2753).

Gamze Gököz Doğu, Prof. Dr, Pamukkale Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, e-posta: ggokoz@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-8142-0362).

Results: The median age of patients were 52±11.6 years. Patients were divided into non-metastatic and metastatic groups. VEGF values were 3.4 fold higher in metastatic group. Higher CA15-3 levels were statistically correlated with MMP9 and IL6. The elevation of serum LDH were associated with elevated VEGF and TIMP1. CRP elevation was correlated with increased IL8, IL6 and MMP9. High levels of VEGF was associated with progression. VEGF levels of dead patients were higher although the difference was not significant. MMP7 levels were lower in hormon positive group while the MMP2 levels were higher in HER2 (3+) group. TIMP1 levels were lower in patients with a ki 67 ratio above 40%.

Conclusion: This is the first study showing the correlation between serum MMP2 levels and HER2 positivity, and also the negative correlation between ki67 and serum TIMP1 levels. This preliminary study was performed with limited number of patients although shown the potential effect of new biomarkers in clinical prognosis of breast carcinoma.

Key Words: Breast cancer, VEGF, IL6, IL8.

Değirmencioğlu S, Demiray A, Demiray AG, Taşköylü B, Gököz Doğu G. Evaluation of serum matrix metalloproteinase 2-7-9, tissue matrix metalloproteinase inhibitor 1, vascular endothelial growth factor, interleukin 6 and interleukin 8 levels in breast carcinoma. Pam Med J 2019;12:261-267.

Giriş

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olup 35-39 yaş arası kadınlarda en sık kanser ölüm nedenidir. Her sekiz kadından biri yaşamı boyunca meme kanseri olacağı gibi tüm dünyada her yıl 1,3 milyon meme kanserine bağlı ölüm gerçekleşmektedir [1]. Meme kanserogenezinde bazal membranın proteolitik degradasyonu tümör proliferasyonu ve metastaz için temel oluşturur. Çeşitli matriks metalloproteinazlar (MMP) ve onlara yanıt veren doku matriks metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) bu süreçte rol alır [2]. Kollajenazlar, jelatinazlar, stromelizinler ve membran tipi MMP olmak üzere yirmiden fazla insan MMP türü bulunmaktadır [3]. Damar bazal membranının önemli bir bileşeni olan tip 4 kollajeni degrade etme yeteneği bulunan tip 2 ve 9 MMP, metastaz patogenezinde dikkat çekmektedir [4]. Akciğer ve kolon kanserinde MMP2 ekspresyonu kullanışlı bir prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir [5, 6]. MMP2 aktivasyonu ve enzimatik aktivitesi TIMP2 tarafından kontrol edilir [7]. MMP7 ise MMP2 ve MMP9 aktive ederek tip 4 kollajeni de içeren ekstraselüler matriks yıkımında başrolü üstlenir [8]. MMP7 salınımının tümör hücrelerinin transformasyonu sonucu gerçekleştiği üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle MMP inhibitörlerinin kanser tedavisinde etkili olması beklenmektedir [9]. Yapılan çalışmalar metastatik kolon karsinomunda TIMP-1 RNA seviyesinin non-metastatik olgulara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir [10].

Enflamasyonda görevli sitokinler aynı zamanda tümör hücre proliferasyonunda da rol almaktadırlar. IL-6 hem pro hem de anti-enflamatuvar özellikli bir sitokindir. Ayrıca in vitro ortamda antitümör etkinliği de tanımlanmıştır [11]. IL-8 ise pro-inflamatuvar bir sitokin olmasının yanında potansiyel bir immün hücre aktivatörüdür. IL-8, tümör hücre mitozunu aktive ederken tümör anjiyogenezinde de etki gösterir [12]. Hormon reseptör durumundan bağımsız olarak meme kanseri hastalarında serum IL-6 ve IL-8 seviyeleri klinik evre ile korelasyon göstermiştir [13]. Bachelot ve ark. çalışmalarında serum IL-6 düzeyini meme kanseri tüm sağ kalımında bağımsız prognostik faktör olarak bildirmiştir [14]. VEGF, vasküler geçirgenliği arttırarak endotel hücre mitozunu tetiklemektedir. Li ve ark. meme kanseri dokusunda yüksek VEGF ekspresyonunun düşük sağ kalım ile ilişkisini göstermişlerdir [15].

Meme kanserinde gelişen tedavi modaliteleri ile sağ kalım süresinin giderek uzaması bu hastaların izleminde yeni belirteçlere gereksinim ortaya çıkarmaktadır. Serum matriks metalloproteinaz 2, 7, 9 (MMP 2, MMP 7, MMP 9), doku matriks metalloproteinaz inhibitörü 1 (TIMP 1), interlökin 6, interlökin 8 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) kanserogenezin farklı basamaklarında rol almaktadırlar. Çalışmamızın amacı meme kanseri hastalarının tanı anıdaki serum MMP 2-7-9, TIMP 1, IL 6-8 ve VEGF seviyelerinin klinik evre, histopatolojik özellikler, laboratuvar parametreleri ve sağ kalım süreleri ile ilişkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konularak kliniğimize başvuran kemoterapi naif 78 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Değerlendirilen biyobeliteçleri etkileme potansiyeli olan kronik hastalıklara sahip hastalar (Diyabet, romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus) çalışmaya dahil edilmedi. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu onayı alındı. Katılımcı hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hasta grubunu oluşturan bireylerin en az 8 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına kan örnekleri kemoterapiye başlamadan önce alındı. Ayrıca topluca çalışılacak olan MMP 2-7-9, TIMP 1, IL 6-8 ve VEGF için 6 ml venöz kan örnekleri vakumlu düz tüplere alınarak, 10 dakika 15000 rpm'de santrifüj edilerek serum kısmı ayrılıp -70° C de derin dondurucuda saklandı. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi (Digital and analog system, DAS, Plombara Sabina Italy) ile serum MMP 2-7-9, TIMP 1, IL 6-8 ve VEGF ölçüldü. Hastaların demografik verilerine hasta dosyalarından, laboratuvar parametrelerine de hastane bilgi sisteminden ulaşıldı.

Serum MMP 2-7-9, TIMP 1, IL 6-8 ve VEGF cut-off değerleri, Statistical Package for Social Sciences version 15.0 (SPSS-15.0, for windows) paket programı ile hesaplandı. Cut-off değerlerine eşit ve altındakiler seviyeler "düşük", üstündeki seviyeler ise "yüksek" olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz, aynı paket programı ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. $p < 0,05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hasta gruplarının özelliklerinin karşılaştırmalarında ki-kare ve Mann Whitney-U testi uygulandı.

Bulgular

Hastaların medyan yaşı $52 \pm 11,6$ yıl idi. Olguların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların tanı anıdaki serum MMP 2-7-9, TIMP 1, IL 6-8 ve VEGF seviyeleri ve cut-off değerleri Tablo 2'de tanımlanmıştır. Hastalar evre I-II-III olanları "non-metastatik" ve evre IV

olanları "metastatik" şeklinde iki gruba ayrıldı. Hasta gruplarına göre düşük-yüksek serum MMP 2-7-9, TIMP 1, IL 6-8 ve VEGF seviyeleri Tablo 3'de karşılaştırılmıştır.

Hastaların tanı anıdaki serum MMP 2-7-9, TIMP 1, IL 6-8 ve VEGF seviyeleri ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanan klinik, laboratuvar ve patolojik özellikler Tablo 4'de gösterilmiştir. Ayrıca serum CA 15-3 seviyesinde yükselme, artmış MMP 9 ve IL 6 seviyeleri ile anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,032$ ve $p=0,008$). Serum LDH seviyesi artmış hastalarda serum VEGF ve TIMP 1 seviyeleri anlamlı artışa sahipti (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,014$). Hormon pozitif grupta hormon negatif gruba göre serum MMP 7 seviyeleri anlamlı oranda düşük saptandı ($p=0,039$). Serum MMP2 düzeyi artışı ile HER2 pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p=0,006$) (Tablo-4).

Serum VEGF seviyeleri klinik progresyon gelişen hastalarda yüksek saptandı ($p=0,01$). İzlem sırasında exitus olan hastaların serum VEGF seviyesi daha yüksek olmakla beraber istatistiksel anlama sahip değildi ($p=0,095$).

Tartışma

Bu çalışmada serum VEGF değerleri metastatik, lenf nodu pozitif, HER2 pozitif, CRP ve LDH değerleri yüksek hasta gruplarında anlamlı artış göstermiştir. Serum MMP2 ve MMP7 düzeyi artışları ile HER2 pozitifliği arasında ve ki67 oranı ile serum TIMP1 arasındaki anlamlı korelasyon saptanmıştır.

İmmünohistokimyasal olarak MMP 2 pozitifliği lenf nodu metastazı, invazyon derinliği ve uzak metastaz ile ilişkilidir [3]. Meme kanseri olgularında tümör dokusundaki MMP 2-7-9 ve TIMP 1-2 seviyeleri normal dokudan yüksek saptanmış, hastalar arası değerlendirmede ise tümör çapı artışı ve metastatik lenf nodu sayısı artışı ile MMP 2-7-9 belirteç seviyeleri istatistiksel artış göstermiştir [16]. Çalışmamızda MMP 2 seviyesi metastatik ve non-metastatik hasta gruplarında farklılık göstermemiştir. Ancak çalışmamız serum MMP 2 seviyesi artışı ile meme kanserinde olumsuz prognostik faktör olan HER2 pozitifliği arası istatistiksel anlamlı ilişki olduğunu gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.

Tablo1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.

Klinikopatolojik özellikler	Sayı (n)	Oran (%)
Evre	1	7
	2	22
	3	33
Non-metastatik	1+2+3	62
Metastatik	4	16
Lenf nodu tutulumu	Yok	23
	Var	55
Östrojen reseptör	(+)	51
	(-)	27
Progesteron reseptör	(+)	49
	(-)	29
Ki-67	<20	18
	20-40	43
	40<	17
HER2	0-1-2 (+)	30
	3 (+)	48
Progresyon	Yok	74
	Var	4
Son durum	Sağ	72
	Ex	6

Tablo 2. MMP 2-7-9, TIMP 1, IL 6-8 ve VEGF seviyelerinin istatistiksel verileri.

	Mean	Std. Deviyasyon	Median	Minimum	Maksimum	Cutoff (ng/ml)
VEGF	2217,238	38,7732	2205,982	2155,7	2364,3	2209
IL8	2,24163	,228517	2,27850	,990	2,367	2,28
IL6	314,790	34,1864	318,126	22,9	331,9	317,4
TIMP1	1926,641	1615,3551	1556,164	43,1	6310,6	1700
MMP9	10597,438	1370,5394	10863,268	646,9	12755,8	10800
MMP7	8336,568	1327,0824	8480,618	85,2	9554,7	8480
MMP2	9070,143	132,0618	9015,110	8874,0	9396,3	8970

Tablo 3. Non-metastatik ve metastatik hasta gruplarının MMP 2-7-9, TIMP 1, IL 6-8 ve VEGF seviyeleri açısından değerlendirilmesi.

		Metastatik (n)	Non-metastatik (n)	p
MMP2	Düşük	4	16	0,612
	Yüksek	12	46	
MMP7	Düşük	8	31	0,610
	Yüksek	8	31	
MMP9	Düşük	6	32	0,234
	Yüksek	10	30	
TIMP1	Düşük	6	35	0,142
	Yüksek	10	27	
IL-6	Düşük	6	28	0,397
	Yüksek	10	34	
IL-8	Düşük	6	35	0,142
	Yüksek	10	27	
VEGF	Düşük	4	33	0,04
	Yüksek	12	29	

p<0,05 istatistiksel anlamlıdır

Tablo 4. Serum MMP 2-7-9, TIMP 1, IL 6-8 ve VEGF seviyeleri ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanan klinik, laboratuvar ve patolojik özellikler.

		CRP normal	CRP yüksek	p
MMP 7	Düşük	39	0	0,027
	Yüksek	34	5	
IL 8	Düşük	41	0	0,021
	Yüksek	32	5	
VEGF	Düşük	37	0	0,035
	Yüksek	36	5	
VEGF		LDH normal	LDH yüksek	0,004
	Düşük	37	0	
	Yüksek	38	8	
MMP 2		HER2 0-1-2+	HER2 3+	0,006
	Düşük	13	7	
	Yüksek	17	41	
MMP 7	Düşük	19	20	0,05
	Yüksek	11	28	
VEGF	Düşük	18	19	0,04
	Yüksek	12	29	
VEGF		Lenf nodu (+)	Lenf nodu (-)	0,001
	Düşük	21	16	
	Yüksek	34	7	
Ki67		TIMP 1 düşük	TIMP 1 yüksek	0,011
	<20	6	12	
	20-40	21	22	
	40<	14	3	

p<0,05 istatistiksel anlamlıdır

Jian ve ark. MMP 7 eliminasyonu tümör büyümesi ve invazyon özelliğini azalttığını göstermiştir [17]. Wang ve ark. ise MMP 7 aşırı ekspresyonunun hücre invazivliğini arttırdığını, proMMP 2 ve MMP 9 aktivitesini tetiklediğini bildirmişlerdir [18]. Çalışmamızda MMP 7 yüksekliği ile CRP yüksekliği ve HER2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Serum CRP seviyesi artışı inflamatuvar yolak ile kanser patogenezi arasındaki ilişkiyi önceki birçok çalışma ile tutarlı olarak desteklemektedir.

Meme kanseri kötü prognozu ve tümör agresifliği ile MMP 9 ekspresyonu arasındaki ilişki önceki raporlarda gösterilmiştir [16]. Ancak çalışmamızda MMP 9 ile klinik, laboratuvar ve patolojik özellikler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tümör invazyonunda TIMP'in etkisi MMP inhibisyonu yaparak anti-invaziv ve anti-metastatik olarak etki göstermektedir [19]. Çalışmamızda olguların ki67 oranı artışı ile serum TIMP1 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermektedir. Literatürde serum TIMP 1 seviyesi ile ki67 oranı ile ilgili çalışma bulunmamakla birlikte, Nakopoulou ve ark. çalışmalarında meme kanseri hücrelerinde immünohistokimyasal olarak TIMP 1 ile Ki67 oranı arasındaki ters orantıyı tanımlamışlardır [19].

Meme kanserinde serum IL 6 seviyesi yüksekliğinin olumsuz prognostik bir faktör olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [13-15]. Çalışmamızda hasta grupları arasında serum IL 6 seviyesi farkı saptanmamıştır. Ancak meme kanseri izleminde takip edilen tumor belirteçlerinden Ca 15-3 artışı ile serum IL 6 artışı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuç Lam ve ark. tarafından metastatik meme kanserli hastalarda yapılan çalışma sonucu ile uyumludur [20].

Serum IL-8 seviyesi artışı Ma ve ark. çalışmasında meme kanserli olgularda progresyonu arttırmaktadır [13]. Çalışma gruplarımız arasında IL 8 seviyesi farkı bulunmamakla birlikte serum CRP seviyesi artışı ile IL 8 seviyesi arasında anlamlı artış mevcuttur. Bu durum IL 8'in proenflamatuvar bir sitokin olması ile ilişkilendirilmiştir.

Serum VEGF seviyesinin birçok kanser türünde prognoz ve sağ kalım ile ilişkisi ortaya konmuştur [21]. Çalışmamızda literatür

ile uyumlu olarak metastatik grup serum VEGF seviyeleri non-metastatik gruba göre istatistiksel anlamlı fark göstermiştir. Meme kanseri prognozunun temel belirleyicisi lenf nodu tutulumu ile de serum VEGF seviyesi anlamlı ilişkilidir. Çalışmamızda ayrıca hücre turn-overi ile ilişkili yüksek serum LDH seviyesi de yüksek serum VEGF seviyesi ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Literatürde meme kanserli dokularda VEGF seviyesinin üçlü negatif ve HER2 negatif gruplara göre HER2 pozitif grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da HER2 pozitif grupta serum VEGF seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamız serum MMP2 düzeyi artışı ile HER2 pozitifliği arasındaki ilişkiyi ve ki67 ile serum TIMP1 arasındaki ters orantıyı literatürde ilk ortaya koyan çalışmadır. Çalışmamız kısıtlı hasta sayısına sahip bir ön çalışma özelliğinde olup yeni biyobelirteçlerin meme kanseri prognozundaki potansiyel değerlerini ortaya koymaktadır.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1) Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65:87-108. <https://dx.doi.org/10.3322/caac.21262>
- 2) Shim KN, Jung SA, Joo YH, Yoo K. Clinical significance of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gastric cancer. J Gastroenterol 2007;42:120-128. <https://dx.doi.org/10.1007/s00535-006-1975-y>
- 3) Curran S, Murray GI. Matrix metalloproteinase in tumour invasion and metastasis. J Pathol 1999;189:300-308. [https://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199911\)189:3<300::AID-PATH456>3.0.CO;2-C](https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199911)189:3<300::AID-PATH456>3.0.CO;2-C)
- 4) Monig SP, Baldus SE, Hennecken JK, et al. Expression of MMP-2 is associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. Histopathology 2001;39:597-602. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2559.2001.01306.x>
- 5) Passlick B, Siene W, Seen-Hibler R, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase 2 predicts unfavorable outcome in early-stage non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2000;6:3944-3948.
- 6) Pyke C, Ralfkiaer E, Tryggvason K, Dano K. Messenger RNA for two type IV collagenase is located in stromal cells in human colon cancer. Am J Pathol 1993;142:359-365.

- 7) Stetler-Stevenson WG, Krutzsch HC, Liotta LA. Tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP-2). A new member of the metalloproteinase inhibitor family. *J Biol Chem* 1989;264:17374-17378.
- 8) Parsons SL, Watson SA, Brown PD, Collins HM, Steele RJ. Matrix metalloproteinases. *Br J Surg* 1997;84:160-166.
- 9) Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002;295:2387-2392. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1067100>.
- 10) Zeng ZS, Cohen AM, Zhang ZF, Stetler-Stevenson W, Guillem JG. Elevated tissue inhibitor of metalloproteinase 1 RNA in colorectal cancer stroma correlates with lymph node and distant metastases. *Clin Cancer Res* 1995;1:899-906.
- 11) Dethlefsen C, Hojfeldt G, Hojman P. The role of intratumoral and systemic IL-6 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:657-664. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2488-z>
- 12) Todorovic-Rakovic N, Milovanovic J. Interleukin-8 in breast cancer progression. *J Interf Cytokine Res* 2013;33:563-570. <https://dx.doi.org/10.1089/jir.2013.0023>
- 13) Ma Y, Ren Y, Dai ZJ, Wu CJ, Ji YH, Xu J. IL-6, IL-8 and TNF- alpha levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:421-426. <https://dx.doi.org/10.17219/acem/62120>
- 14) Bachelot T, Ray-Coquard I, Menetrier-Caux C, Rastkha M, Duc A, Blay JY. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients, *Brit J Cancer* 2003;88:1721-1726. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6600956>
- 15) Li S, Wang L, Meng Y, Chang Y, Xu J, Zhang Q. Increased levels of LAPTM4B, VEGF and survivin are correlated with tumor progression and poor prognosis in breast cancer patients. *Oncotarget* 2017;8:41282-41293. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.17176>
- 16) Zhang M, Teng X, Guo X, Li Z, Han J, Yao L. Expression of tissue levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in breast cancer. *Breast* 2013;22:330-334. <https://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.08.002>
- 17) Jian WG, Davies G, Martin TA, et al. Targeting matrilysin and its impact on tumor growth in vivo: the potential implications in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:6012-6019. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0275>
- 18) Wang F, Reierstad S, Fishman DA. Matrilysin over-expression in MCF-7 cells enhances cellular invasiveness and pro-gelatinase activation. *Cancer Lett* 2006;236:292-301. <https://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.042>
- 19) Nakopoulou L, Giannopoulou I, Lazaris A, et al. The favorable prognostic impact of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 protein overexpression in breast cancer cells. *APMIS* 2003;111:1027-1036. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0463.2003.apm1111105.x>
- 20) Lam SW, Nota NM, Jager A, et al. Angiogenesis- and hypoxia-associated proteins as early indicators of the outcome in patients with metastatic breast cancer given first-line bevacizumab-based therapy. *Clin Cancer Res* 2016;22:1611-1620. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1005>
- 21) Degirmencioglu S, Ugurlu E, Yaren A. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor levels in patients with advanced non-small cell lung cancer. *World J Oncol Res* 2017;4:7-11. <https://dx.doi.org/10.15379/2413-7308.2017.04.02>

15-18 Şubat 2018 tarihleri arasında Antalya Barut Otel Lara'da düzenlenen Gençlerle onkolojiye bakış kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Which one is the predictor of carotid intima media thickness in patients with glomerulonephritis; neutrophil-to-lymphocyte ratio or proteinuria?

Glomerülonefritli hastalarda karotis intima media kalınlığının prediktörü hangisidir; nötrofil-lenfosit oranı mı proteinüri mi?

Aysun Toraman, Berna Eren, Fatih Düzgün, Fatma Taneli, Seyhun Kürşat

Gönderilme tarihi:20.12.2018

Kabul tarihi:18.04.2019

Abstract

Purpose: Glomerulonephritis is inflammation of the glomeruli and proteinuria itself is a reflection of the glomerular inflammation. In this study we aimed to investigate the relationship between carotid intima media thickness (CIMT) one of the earliest findings of atherosclerosis and markers of glomerular inflammation.

Materials and Methods:40 patients with biopsy proven glomerulonephritis and 46 healthy controls were enrolled in the study. Human Growth arrest specific protein 6 (Gas6) levels in serum samples were studied by ELISA. CIMT measurement was performed by the same radiologist. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was calculated by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes.

Results: The mean age was 42.88±15.41 in patient group and 38.26±9.04 in controls. The mean duration of illness was 29.07±52.90 months, proteinuria was 4027.05±4030.22 mg/day, Modification of Diet in Renal Diseases Study Glomerular Filtration Rate (MDRD-GFR) was 53.80±48.32 mL/min/1.73m². CIMT was 0.62±0.17 mm in patient group, 0.46±0.10 mm in controls. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) was 3.69±4.46 in patient group and significantly higher than control group (1.74±0.63). Gas6 levels were statistically higher in control group. CIMT was positively correlated with age, fibrinogen, ferritin, proteinuria and NLR and negatively correlated with HDL cholesterol and Gas6 in glomerulonephritis group. Age was the predictor for CIMT in the logistic regression model. In all group CIMT was positively correlated with age, creatinine, uric acid, fibrinogen, ferritin, CaxP product, proteinuria and NLR and negatively correlated with hemoglobin level, Gas6. In linear logistic regression analysis carotid IMT was significantly associated with age and ferritin and proteinuria.

Conclusion: We have shown that proteinuria is one of the main determinants of increased CIMT independent from the GFR levels in glomerulonephritis with relatively preserved glomerular filtration rate.

Key Words: Carotid intima media thickness, glomerulonephritis, neutrophil-to-lymphocyte ratio, growth arrest specific protein 6, proteinuria.

Toraman A, Eren B, Duzgun F, Taneli F, Kursat S. Which one is the predictor of carotid intima media thickness in patients with glomerulonephritis; neutrophil-to-lymphocyte ratio or proteinuria? Pam Med J 2019;12:269-279.

Özet

Amaç:Glomerülonefrit glomerüllerin inflamasyonu olup proteinüri glomerüler inflamasyonun klinik bir yansıması olarak karşımıza çıkar. Bu çalışmada, aterosklerozun en erken bulgularından biri olan karotis intima media kalınlığı (KIMK) ile glomerüler inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem:Biyopsi ile kanıtlanmış 40 glomerülonefrit hastası ve 46 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Serum büyüme durdurucu spesifik protein 6 (Gas6) düzeyleri ELISA ile çalışıldı. KIMK ölçümü aynı radyolog tarafından yapıldı. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) tam kan test sonucundan elde edilen nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

Bulgular:Hasta grubunda ortalama yaş 42,88±15,41, kontrol grubunda 38,26±9,04 di. Ortalama hastalık süresi 29,07±52,90 ay, proteinüri 4027,05±4030,22 mg/gün, Modification of Diet in Renal Diseases Çalışması-Glomerüler Filtrasyon Hızı (MDRD-GFH) 53,80±48,32 mL/dk/1,73 m² idi. KIMK hasta grubunda 0,62±0,17 mm, kontrol grubunda 0,46±0,10 mm idi. NLO hasta grubunda 3,69±4,46 olup kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (1,74±0,63). Kontrol grubunda Gas6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. KIMK glomerülonefrit grubunda yaş, fibrinojen, ferritin, proteinüri ve NLO ile pozitif korelasyon, HDL kolesterol ve Gas6 ile negatif korelasyon gösterdi. Lojistik regresyon modelinde yaş KIMK için belirleyiciydi. Tüm grupta KIMK

Aysun Toraman, Assistant Professor. Division of Nephrology, Department of Internal Medicine University of Celal Bayar, MANİSA, e-mail: aystoraman@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2290-3342) (Sorumlu yazar)

Berna Eren, Specialist of Nephrology, Department of Internal Medicine University of Celal Bayar, MANİSA, e-mail: bernagursel@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-1459-3663)

Fatih Düzgün, Assistant Professor, Celal Bayar University, Department of Radiology, MANİSA, e-mail: fatihdzn@icloud.com (orcid.org/0000-0003-2199-0640)

Fatma Taneli, Professor, Celal Bayar University, Department of Biochemistry, MANİSA, e-mail: fatmataneli@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5194-0460)

Seyhun Kürşat, Professor, Celal Bayar University, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, MANİSA, e-mail: seyhun.kursat@gmail.com (orcid.org/0000-0001-9437-8474)

yaş, kreatinin, ürik asit, fibrinojen, ferritin, CaxP çarpımı, proteinüri ve NLO ile pozitif ve hemoglobin düzeyi, Gas6 ile negatif korelasyon gösterdi. Lineer lojistik regresyon analizinde karotis IMK, yaş ve ferritin ve proteinüri ile anlamlı şekilde ilişkiliydi.

Sonuç: Çalışmamızda proteinürinin glomerüler filtrasyon hızı göreceli olarak korunmuş glomerülo nefritte GFH düzeylerinden bağımsız olarak artmış KIMK'nın temel belirleyicilerinden biri olduğunu gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Karotis intima media kalınlığı, glomerülo nefrit, nötrofil-lenfosit oranı, growth arrest specific protein 6, proteinüri.

Toraman A, Eren B, Düzgün F, Taneli F, Kürşat S. Glomerülo nefritli hastalarda karotis intima media kalınlığının prediktörü hangisidir; nötrofil-lenfosit oranı mı proteinüri mi? Pam Tıp Derg 2019;12:269-279.

Introduction

Glomerular diseases can result from many inherited or acquired disorders and can manifest in different forms, ranging from asymptomatic urinary abnormalities to acute kidney injury or end-stage renal disease. Glomerulonephritis is one of the most important causes of chronic kidney failure after diabetes and hypertension. A kidney biopsy is often required to diagnose the underlying pathology in patients with suspected glomerular disease, particularly in those with nephrotic/nephritic syndrome or suspected glomerulonephritis. Clinical manifestations associated with glomerular disease include hematuria and/or proteinuria, renal insufficiency, hypertension, edema, hypercoagulability and systemic findings related to underlying disease.

It has been shown in recent studies that the risk of atherosclerosis increases from early stages in chronic renal failure. Chronic inflammation also plays a significant role in the pathogenesis of atherosclerosis. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) which calculated by dividing the number of neutrophils by number of lymphocytes, is a novel simple and inexpensive marker of subclinical inflammation in end stage renal disease and chronic diseases and cardiovascular diseases. Li et al. [3] have shown that higher NLR in hemodialysis patients was a predictor of increased intima-media thickness, pulse pressure and left ventricular mass index. Glomerular proteinuria observed during the course of glomerulonephritis is another indicator of inflammation. It is well known that long-term exposure of protein to renal tubular cells results in apoptosis and fibrosis [4, 5]. Growth arrest specific protein 6 (Gas6) is a member of vitamin-K dependent proteins family. Gas6 is known to protect endothelial cells and vascular smooth muscle cells (VSMCs) against apoptosis by inhibiting BAD and Bcl-2 induced Caspase 3

activation in apoptotic pathway [6]. There are conflicting results regarding proteinuria and Gas6 relation in diabetic patients. In a study Li et al. [7] showed that Gas6 levels were lower than controls in diabetic macroalbuminuric patients although there was a moderate increase in creatinine levels and no relation was found between creatinine and Gas6 values. Erek-Toprak et al. [8] showed that plasma Gas6 levels were higher in diabetic patients with micro or macroalbuminuria compared to diabetic patients with normoalbuminuria and healthy controls. Hyde et al. [9] have shown that the up-regulation of Gas6/Axl signalling has a protective mechanism which reduces tubulo-interstitial apoptosis and slows progression to end stage renal failure in the partial nephrectomy and high phosphate diet model of mice.

In present study we aimed to show whether there was a relation between carotid IMT as a predictor of asymptomatic atherosclerosis and vascular calcification and Gas6, NLR, proteinuria and other markers of inflammation in patients with glomerulonephritis.

Materials and methods

Forty patients with biopsy proven glomerulonephritis and 46 healthy controls were enrolled in the study. Control group consist of individuals who have no history of cardiac disease and kidney failure as well as matched individuals in terms of age and gender.

Patients with documented atherosclerotic cardiac artery disease, periferic artery disease and related symptoms were not included in the study. Those individuals with suspected acute renal failure, pregnant women, malignancy, infectious symptoms and hemodynamically unstable conditions were not included in the study.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee at which the studies were conducted (IRB approval number 20478486-317) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Laboratory analysis

All patients' blood and urine samples were collected at 8 am after 12 hours of fasting. In dialysis patients blood samples were collected at midweek before the second dialysis session. Gas6 blood samples were taken into anti-coagulant free tubes and turned at a speed of 4000 rev/minutes for 7 minutes, after serum were separated, whole blood samples were stored at -80 °C. Human Gas6 levels in serum samples were studied by ELISA method with Shanghai YL Biotech Co., Jiading District, Shanghai kits. Intra-assay precision values <8%, inter-assay precision values <10 respectively. The readable range of the kit is 0.5-200 ng / mL and the sensitivity is 0.25 ng/mL.

Carotid intima-media thickness measurement

Carotid IMT measurement of all individuals participating in the study was performed by the same radiologist. For all patients, bilaterally one at the main carotid artery (2 cm proximal to bulb), one at the bulb level and one at the level of each of internal carotid artery measurements were performed and mean values were calculated. No measurement was performed locations where atherom plaque was seen.

Statistical analysis

SPSS for Windows version 15 Statistics was used for data input and statistical analysis. Normally distributed numerical parameters were expressed as mean±SD (standard deviation) and analyzed with parametric tests as analysis of variance (ANOVA: for more than two variables) and Student's t-test (for two variables). If both variables have continuous data, again considering distribution of variable, parametric (Pearson r) or non-parametric (Spearman p) correlation tests were used. Statistical significance was determined as $p < 0.05$. Forward logistic regression analysis was performed to determine the model of

independent predictors for CIMT.

Results

Baseline characteristics

Our study included 40 glomerulonephritis patients with mean age of 42.88 ± 15.41 years and 46 individuals of control group with mean age of 38.26 ± 9.04 years. When the etiology of glomerulonephritis is examined; 12 patients had focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), 9 patients had systemic lupus erythematosus (SLE), 6 patients had IgA nephropathy, 5 patients had amyloidosis, 4 patients had membranous GN, 2 patients had minimal change disease (MCD) and 2 patients had membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). Hyperlipidemia and hypertension ratios were higher in patients with glomerulonephritis than control group. The mean duration of illness was 29.07 ± 52.90 months. Demographic characteristics of groups were given in Table 1.

In patient group there were 12 (30%) patients at stage I CKD, 6 (15%) patients at stage II CKD, 6 (15%) patients at stage III CKD, 3 (7.5%) patient at stage IV CKD and 13 (32.5%) patients at stage V CKD.

Laboratory parameters and correlations with CIMT and NLR

The serum creatinine, fibrinogen, CRP, ferritin, Ca, P, CaxP product and PTH parameters as indicators of inflammation and atherosclerosis were higher in glomerulonephritis group than control group. Carotid IMT as an early sign of atherosclerosis was 0.62 ± 0.17 mm in patients with glomerulonephritis and 0.46 ± 0.10 mm in the control group. NLR was 3.69 ± 4.46 in patient group and significantly higher than control group (1.74 ± 0.63). Gas6 levels were statistically higher in the control group than in the patient group. The comparative laboratory parameters of the groups were given in Table 2.

As seen in Table 3, CIMT was positively correlated with age, fibrinogen, ferritin, proteinuria and NLR and negatively correlated with HDL cholesterol and Gas6 in glomerulonephritis group. Age was the predictor for CIMT in the logistic regression model ($\beta = 0.637$, $t = 4.680$, $p < 0.001$). There was a positive correlation between NLR and age, uric ascite, CRP and CIMT. Gas6 was negatively correlated with age, proteinuria and CIMT (Table 3).

Table 1. Demographic characteristics of groups.

	Control Mean \pm SD or % (n) (n=46)	Glomerulonephritis (n=40)	p value
Age (year)	38.26 \pm 9.04	42.88 \pm 15.41	0.193
Sex (%M)	52.2	50.0	0.867
Hypertension	13.0	40.5	0.001
Hyperlipidemia	17.3	71.4	0.02
Cigarette	43.5	56.3	0.292
SBP (mmHg)	122.95 \pm 11.74	123.57 \pm 17.91	0.883
DBP (mmHg)	77.34 \pm 9.04	74.88 \pm 10.02	0.330
CKD duration	-	29.07 \pm 52.90	-
BMI (kg/m ²)	25.81 \pm 4.30	25.24 \pm 3.67	0.578
Etiology	-	Ig A nephropathy(%) Lupus Focal segmental glomerulosclerosis Minimal change disease Amiloidozis Membranous GN MPGN	15 22.5 30 5 12.5 10 5

Table 2. Comparative laboratory finding of all groups.

	Control (n=46) (Mean \pm SD)	Glomerulonephritis (n=40)	p value
WBC (K/ μ L)	6441.30 \pm 1528.36	7687.00 \pm 2544.99	0.036
Hb (gr/dl)	14.17 \pm 1.69	10.97 \pm 1.52	<0.001
Creatinine (mg/dl)	0.78 \pm 0.16	2.99 \pm 2.51	<0.001
Albumin (g/dl)	4.29 \pm 0.39	3.02 \pm 0.93	<0.001
Uric ascite (mg/dl)	5.30 \pm 1.70	6.72 \pm 2.35	0.013
Fibrinogen	293.23 \pm 81.90	461.54 \pm 195.82	<0.001
CRP (mg/dl) (0-5)	2.51 \pm 1.24	13.58 \pm 1.68	0.007
Total cholesterol (mg/dl)	195.73 \pm 37.41	243.33 \pm 117.63	0.065
LDL (mg/dl)	118.82 \pm 27.92	146.72 \pm 63.07	0.049
TG (mg/dl)	144.13 \pm 100.91	183.32 \pm 115.49	0.180
HDL (mg/dl)	47.60 \pm 11.20	48.25 \pm 16.40	0.868
Calcium (mg/dl)	9.40 \pm 0.60	8.97 \pm 0.86	0.036
Phosphor (mg/dl)	3.62 \pm 0.51	4.65 \pm 1.23	<0.001
Ca-P product (mg/dl)	34.14 \pm 5.61	42.03 \pm 12.29	0.005
MDRD-GFR (ml/dk)	105.85 \pm 20.86	53.80 \pm 48.32	<0.001
PTH (pg/ml)	57.13 \pm 26.87	191.02 \pm 226.01	0.006
ALP (IU/L)	74.90 \pm 26.16	99.20 \pm 115.77	0.348
Ferritin (ng/dl)	47.34 \pm 38.09	153.02 \pm 206.87	0.021
Proteinuria (mg/day)	62.15 \pm 47.80	4027.05 \pm 4030.22	<0.001
Gas6 (ng/mL)	98.84 \pm 53.32	66.28 \pm 45.37	0.013
CIMT	0.46 \pm 0.10	0.62 \pm 0.17	<0.001
NLR	1.74 \pm 0.63	3.69 \pm 4.46	0.010

(WBC: White bloodcount, Hb:hemoglobin,CRP:C-reactive protein, MDRD-GFR: Modification of diet in renal Diseases Glomerular filtration rate, PTH: parathormone, ALP: Alkaline phosphatase)

Table 3. The correlation of demographic and laboratory parameters with CIMT, NLR and Gas6 inpatient with glomerulonephritis (n=40).

	CIMT		GAS6		NLR	
	r value	p value	r value	p value	r value	p value
Age	0.666	<0.001	-0.329	0.041	0.311	0.043
Smoking years	0.198	0.209	-0.057	0.719	0.025	0.880
SBP	-0.346	0.025	0.330	0.040	0.004	0.981
DBP	-0.156	0.324	0.085	0.592	-0.229	0.155
BMI	0.204	0.196	-0.214	0.173	0.041	0.801
Hb	-0.175	0.266	-0.091	0.568	-0.152	0.350
Creatinine	0.159	0.315	0.114	0.471	0.022	0.896
Albumin	-0.313	0.044	0.086	0.586	-0.011	0.946
Uric ascite	0.224	0.159	0.014	0.932	0.310	0.045
Fibrinogen	0.363	0.032	-0.221	0.201	0.195	0.270
CRP	0.092	0.600	-0.002	0.992	0.320	0.039
T cholesterol	0.245	0.128	-0.087	0.593	-0.177	0.286
LDL	0.187	0.249	-0.168	0.300	-0.263	0.110
TG	0.307	0.054	-0.401	0.014	-0.016	0.926
HDL	-0.321	0.044	0.317	0.056	-0.132	0.430
Ca	0.023	0.884	-0.255	0.107	-0.123	0.456
P	0.236	0.142	-0.193	0.232	0.168	0.314
MDRD-GFR	-0.188	0.234	-0.112	0.481	-0.008	0.962
PTH	0.068	0.682	0.331	0.049	0.062	0.716
Ferritine	0.311	0.045	0.084	0.595	0.198	0.220
Proteinuria	0.370	0.016	-0.297	0.021	-0.253	0.065
Gas6	-0.439	0.005	-	-	0.140	0.388
CIMT	-	-	-0.439	0.005	0.157	0.047
NLR	0.157	0.047	0.140	0.388	-	-

Since control group also had traditional risk factors (hypertension, hyperlipidemia, smoking) in terms of atherosclerotic disease, all groups were evaluated together and when distribution was expanded and became heterogenous carotid IMT was positively correlated with age, creatinine, uric acid, fibrinogen, ferritin, CaxP product, proteinuria and NLR and negatively correlated with hemoglobin level, Gas6, MDRD-GFR and HDL cholesterol (Table 4). In linear logistic regression analysis carotid IMT was significantly associated with age ($\beta=0.462$, $t=4.401$, $p<0.001$) and ferritin ($\beta=-0.1213$, $t=2061$, $p=0.045$) and proteinuria ($\beta=0.272$, $t=2666$, $p=0.011$).

NLR has positive correlation with age, uric acid, PTH, CRF duration, carotid IMT, ferritin, proteinuria and negatively correlated with

hemoglobin level, albumin, Ca and MDRD-GFR. In linear logistic regression analysis ferritin ($\beta=0.753$, $t=7.881$, $p<0.001$) and age ($\beta=-0.208$, $t=-2.175$, $p=0.034$) were predictors for NLR.

In addition, negative correlation was detected between Gas6 and age, TG, carotid IMT and proteinuria (Table 4). In the logistic regression analysis, Gas6 remained significantly associated with carotid IMT ($\beta=-0.462$, $t=-2.159$, $p=0.038$). 55% of the patients (22 patients) were receiving immunosuppressive treatment. When the treatment protocols of the patients were examined; 8 patients (20%) were using steroid, 7 patients (17.5%) were steroid+cyclophosphamide, 2 patients (5%) were cyclophosphamide, 2 patients were steroid+mycophenolate mofetil, 2 patients were steroid+azathioprine and 1 patient was steroid+methotrexate. There was no

significant difference in leucocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet and NLR between patients receiving and not receiving immunosuppressive treatment.

Gas6 levels were significantly lower in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker (17 patients) for proteinuria and/or hypertension than those who did not use (51.39±39.07 vs

74.10±46.10). MDRD-GFR values were higher in patients using ARB or ACE inhibitors (Table 5).

CIMT was higher (0.67±0.13, 0.58±0.20, $p=0.001$) and Gas6 was lower (53.48±43.26, 71.76±44.19, $p=0.002$) in patients with nephrotic proteinuria when the glomerulonephritic patients were divided into two groups as nephrotic and non-nephrotic proteinuria.

Table 4. The correlation of demographic and laboratory parameters with CIMT, NLR and Gas6 in all group (n=86).

	CIMT		GAS6		NLR	
	r value	p value	r value	p value	r value	p value
Age	0.624	0.001	-0.262	0.040	0.441	<0.001
Smoking years	0.180	0.156	0.071	0.582	0.065	0.615
CRF duration	0.158	0.213	-0.136	0.292	0.272	0.031
SBP	-0.278	0.026	0.160	0.214	-0.079	0.537
DBP	-0.126	0.319	-0.113	0.384	-0.146	0.253
BMI	0.196	0.121	0.221	0.084	0.055	0.669
Hb	-0.321	0.010	0.161	0.212	-0.274	0.030
Creatinine	0.378	0.020	-0.025	0.848	0.149	0.244
Albumin	-0.426	0.001	0.260	0.041	-0.285	0.023
Uric ascite	0.406	0.001	-0.172	0.184	0.255	0.046
Fibrinogen	0.560	0.001	-0.197	0.157	0.144	0.293
CRP	-0.120	0.379	0.229	0.096	0.113	0.412
T cholesterol	0.343	0.006	-0.205	0.117	0.037	0.780
LDL	-0.295	0.020	-0.210	0.117	0.070	0.593
TG	0.382	0.002	-0.379	0.003	0.051	0.694
HDL	-0.346	0.006	0.239	0.065	-0.093	0.478
Ca	-0.081	0.526	-0.004	0.974	-0.099	0.046
P	0.348	0.006	-0.203	0.119	0.082	0.530
Ca-P product	0.303	0.017	-0.144	0.275	0.085	0.519
MDRD-GFR	-0.449	0.001	0.075	0.561	-0.307	0.014
PTH	0.182	0.161	0.000	0.999	0.229	0.048
ALP	0.135	0.302	-0.093	0.488	0.176	0.243
Ferritine	0.438	0.001	-0.118	0.367	0.623	<0.001
Proteinuria	0.549	0.001	-0.426	0.001	0.192	0.032
Gas6	-0.333	0.009	-	-	-0.025	0.849
CIMT	-	-	-0.333	0.009	0.342	0.007
NLR	0.342	0.007	-0.025	0.849	-	-

Table 5. Laboratory parameters according to angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment or lack of treatment.

	Nontreated (n=23)	Treated (n=17)	<i>p</i>
NLR	4.32±5.76	2.83±1.21	0.013
Hb	10.62±11.48	11.48±1.38	0.079
Creatinine	4.05±1.32	1.32±1.03	<0.001
Albumin	3.15±0.99	2.78±0.87	0.049
Uric ascite	6.68±2.84	6.56±1.56	0.871
Fibrinogen	489.85±224.54	415.14±150.03	0.254
CRP	1.74±2.09	0.95±1.07	0.049
Ca-P product	45.22±13.86	37.41±8.87	0.044
MDRD-GFR	40.33±49.75	76.43±39.89	0.015
PTH	277.52±274.86	74.75±59.64	0.003
Proteinuria	3459.06±4290.54	4660.98±3869.94	0.360
Gas6	74.10±46.10	51.39±39.07	0.045
CIMT	0.60±0.19	0.64±0.16	0.459

Discussion

Glomerular diseases are processes leading to inflammation of the glomeruli that develop due to different etiologies. Proteinuria plays an important role in determining the prognosis independent from the etiology. The greater the amount of proteinuria is the faster the progression to chronic renal failure. In glomerulonephritis, the indicator of chronicity in renal biopsy is the degree of fibrosis and tubulointerstitial atrophy rather than glomerulosclerosis. It is well known that long-term exposure of protein to renal tubular cells results in apoptosis and fibrosis [4, 5]. In present study, we have shown the relation of CIMT with inflammation and apoptosis in patients with glomerulonephritis. CIMT was higher in glomerulonephritis group. Gas6 that prevents apoptosis and protects against fibrosis and vascular calcification, was found to be lower in glomerulonephritis group than control group. In addition, negative correlation with proteinuria and CIMT suggests that Gas6 may be a useful parameter in predicting prognosis and early atherosclerosis in glomerulonephritis. When the whole group assessed together, the detection of the CIMT as a predictor of Gas6 strengthens this relation. Proteinuria seen during the course of glomerulonephritis is also an indicator of glomerular inflammation. We found NLR twofold higher than control group and NLR showed positive correlation with CIMT in glomerulonephritis group and a statistically significant correlation with MDRD-GFR, PTH, proteinuria and CIMT. All these results support

that NLR which is a cheap and easily obtainable parameter can be used in practice as a marker of atherosclerotic diseases in glomerulonephritis.

In the literature it has been demonstrated that acute or chronic renal failure may cause elevated NLR by the underlying inflammation in the development of renal failure. NLR has a prognostic value for cardiovascular disease in renal diseases [10, 11]. Abe et al. [10] have shown that higher NLR is associated with increased risk of cardiovascular disease events and is a stronger predictor of future events in hemodialysis patients. In a recent study, Kucuk et al. [12] have found that NLR was significantly higher in the granulomatosis with polyangiitis (GPA) group compared with the control group. Although NLR was different and serum creatinine was similar between non-renal GPA group and controls, non-renal GPA group had higher NLR than controls. Also NLR has been demonstrated to be an independent risk factor for cardiovascular events in general population and in diseases other than chronic renal failure [13, 14]. Corriere et al. [15] have shown NLR as a strong predictor of the presence and the number of carotid atherosclerotic plaques in 324 patients older than 65 years old without hematopoietic disorders, malignancies, acute infections and chronic inflammatory diseases. In a study Li et al. [3] have shown that higher NLR in hemodialysis patients was a predictor of increased pulse pressure, left ventricular mass index and intima-media thickness. In our study, NLR in the glomerulonephritis group

was found twofold higher than control group and there was a significant positive correlation between NLR and age, uric acid, CRP and CIMT. When the whole group was evaluated together NLR had a positive correlation with age, uric acid, PTH, CRF duration, carotid IMT, ferritin, proteinuria and negative correlation with hemoglobin level, albumin and MDRD-GFR. All of these parameters were atherosclerosis associated parameters in chronic renal failure. Yılmaz et al. [16] have shown that NLR was higher in CKD than control group and correlated with uric acid and proteinuria in patients with stage 3-4 CKD. Emokpae et al. [17] showed that NLR was positively correlated with urinary protein levels in sickle cell anaemia patients with macroalbuminuria and/or renal failure. All of these studies and our study support the close relation between NLR, CIMT and proteinuria.

Immunosuppressive drugs used in the treatment of glomerulonephritis may cause changes in NLR values. Although 55% of the patients were receiving immunosuppressive treatment, no significant difference was found between the groups receiving and not receiving immunosuppressive treatment in terms of leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet and NLR.

Carotid IMT is an indicator of early atherosclerosis both in the general population and chronic renal failure. Increased CIMT is a reflection of systemic atherosclerosis in patients with cardiovascular risk factors. Lai et al. [18] have shown that CIMT was higher in stage 2-3 chronic renal failure patients than controls and related to worsen cardiovascular outcomes. In our study, CIMT was significantly higher in glomerulonephritis patients with mean MDRD-GFR of 53.80 ± 48.32 mL/min than control group. Proteinuria and NLR as systemic and glomerular inflammation markers were positively correlated with CIMT. Regression analysis revealed age as a predictor for CIMT. Van den Munckhof et al. [19] have specified significant positive correlation between age and CIMT in a systematic review of studies in the general population without CVD/risk factors. Although it was mentioned that studies including patients with CVD had higher CIMT compared to patients without CVD, a linear relation between age and CIMT was also present. Gustafsson et al. [20] have shown that mean IMT was higher in systemic lupus

erythematosus (SLE) patients than control group in a study of 281 SLE patients. SLE subgroup with nephritis had plaques twice as often as age-matched non-nephritis SLE patients and controls. In present study when all group evaluated together carotid IMT was positively correlated with age, creatinine, uric acid, fibrinogen, ferritin, CaxP product, proteinuria and NLR and negatively correlated with Gas6. In linear logistic regression analysis carotid IMT was significantly associated with age and ferritin and proteinuria. Falaschi et al. [21] have shown that mean IMT of the SLE patients was significantly higher than control group and patients with nephrotic-range proteinuria had a significantly higher IMT than without nephrotic-range proteinuria. In our study, 16 patients had nephrotic range proteinuria and CIMT was significantly higher in patients with nephrotic-range proteinuria than sub-nephrotic proteinuria group.

Gas6 is a member of vitamin K dependent proteins family [22, 23]. Vitamin K acts as a coenzyme in the γ -carboxylation of Gas6 and Gas6 is activated. Gas6 binds to Axl receptor in VSMC surface and passes anti-apoptotic signal into the cell and by this way promotes cell survival and migration [24]. Son et al. [25] have shown that inorganic phosphate downregulated the expression of Gas6 and Axl and so induced VSMC apoptosis and calcification. In our study Gas6 level was significantly lower in glomerulonephritis group than healthy controls. If it was thought that patients with glomerulonephritis are on a severe and tight diet due to both renal failure, nephrotic syndrome and medications used in the treatment, lack of vitamin K may be a contributory factor beside hyperphosphatemia for lower Gas6 levels. Hemodialysis (HD) patients have higher risk of vitamin K deficiency because of lowering dietary potassium and phosphorus, they limit foods including main sources of vitamin K [26, 27]. However, significantly reduced vitamin K intake was also reported in a study of kidney transplant recipients with a glomerular filtration rate of 61 ml/min, who did not have significant diet limitations [28]. Jiang et al. [29] investigated the effect of vitamin K2 on aortic calcification induced by warfarin via Gas6/Axl survival pathway in rats. They have found that warfarin decreased Gas6 and Axl, p-Akt, and the expression of Bcl-2 protein levels. After 100 μ g/g vitamin K2 treatment calcium depositions, ALP activity and apoptosis were significantly decreased, Gas6,

Axl, p-Akt and Bcl-2 expression were increased and calcification was reversed by 44%.

The relationship between Gas6 and cardiovascular diseases has been demonstrated in many mouse models and cell cultures. However, there are conflicting reports whether Gas6 levels are increasing or decreasing in human studies of diabetic and/or chronic renal diseases. In a recent study Gas6 levels were found to be higher in patients with SLE than controls and it was said that Gas6 could be regarded as disease activity marker [30]. Gas6 levels were obtained to be higher in Ig A nephropathy but it can be explained by the proliferation of mesangium in Ig A nephropathy and the increased expression of Gas6 in mesangial cells [31]. Our study group included patients with proteinuria and inactive disease activity. Gas6 was negatively correlated with age, proteinuria and CIMT. Also Gas6 level was decreased in nephrotic range proteinuria group compared with sub-nephrotic range proteinuria group. Gas6/Axl signalling potentiates toxin-induced glomerular inflammatory disease but has a protective function within the tubulointerstitium in the podocyte ablation model [32]. It has been shown that upregulation of Axl has a protective mechanism in animal model of CKD and reduced tubulointerstitial apoptosis and slowed the progression of renal failure. Considering that the Gas6/Axl system is involved in many different pathways, new comprehensive and high patient number of studies are needed to explain these contradictory results in the literature.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) are used as an adjuvant treatment in glomerulonephritis with proteinuria. Tselios et al. [33] had shown no significant differences in the cumulative occurrence of atherosclerotic cardiovascular events in a study involving 144 patients with lupus nephritis who were treated with ACE inhibitors/ARBs for at least 5 years versus 301 LN patients with no such treatment. In our study 17 patients were treated with ACE inhibitors/ARBs. There wasn't any significant difference in CIMT and proteinuria but NLR and Gas6 levels were lower than nontreated patients. Melaragno et al. [34] have shown both expression of Gas6 and Axl increased in rat VSMC culture after exposure to angiotensin II.

Treatment with ACE inhibitors/ARBs may have a role at decreased Gas6 levels in our treated group.

As a conclusion glomerular diseases have an increased risk of atherosclerosis even from the early stages. It is supported by the fact that CIMT, the best indicator of early atherosclerosis, is higher in our patient group than control group. NLR and proteinuria are two parameters that can routinely use following glomerular diseases, showed significant correlation with CIMT. Proteinuria is particularly important in glomerular diseases, because with the effective treatment the disease enters the remission and at the same time the risk of atherosclerosis is also reduces. There are conflicting results with Gas6 levels in the literature and in our study reduced Gas6 levels were found to be in contrast to existing studies on renal failure, but decreased Gas6 levels have been shown to be associated with cardiovascular diseases and/or cardiovascular risks. Gas6 has a complex mechanism because of its role in many different routes. In addition, hyperphosphatemia due to renal failure and K vitamin deficiency due to inadequate nutrition may also contribute to a decrease in Gas6 levels. As a result, proteinuria appears to have the most important role in determining CIMT. NLR and Gas6 levels are the reflection of proteinuria.

Our study has two main limitations. First, many different types of glomerular diseases evaluated together, the sample wasn't homogeneous and sample size was relatively small. Another limitation is the immunosuppressive drugs used in the treatment may effect NLR. Prospective studies with higher number of patients and homogenous subgroups are needed to assess these relations.

Conflict of Interest: The authors have declared that no conflict of interest exists.

References

1. Ahbap E, Sakaci T, Kara E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2016;85:199-208.
2. Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V, Cauthen CA, Starling RC, Tang WH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115:57-61.

3. Li H, Lu X, Xiong R, Wang S. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Mediators Inflamm* 2017;2017:9327136. <https://dx.doi.org/10.1155/2017/9327136>
4. Erkan E, Devarajan P, Schwartz GJ. Mitochondria are the major targets in albumin-induced apoptosis in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1199-1208.
5. Erkan E, Garcia CD, Patterson LT, et al. Induction of renal tubular cell apoptosis in focal segmental glomerulosclerosis: roles of proteinuria and Fas-dependent pathways. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:398-407.
6. Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res* 2006;98:1024-1031.
7. Li W, Wang J, Ge L, Shan J, Zhang C, Liu J. Growth arrest-specific protein 6 (Gas6) as a noninvasive biomarker for early detection of diabetic nephropathy. *Clin Exp Hypertens* 2017;39:382-387.
8. Ereğ-Toprak A, Bingöl-Ozakpınar O, Karaca Z, et al. Association of plasma growth arrest specific protein 6 (Gas6) concentrations with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Renal Fail* 2014;36:737-742.
9. Hyde GD, Taylor RF, Ashton N, et al. Axl tyrosine kinase protects against tubulo-interstitial apoptosis and progression of renal failure in a murine model of chronic kidney disease and hyperphosphataemia. *PLoS One* 2014;9:e102096. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0102096>
10. Abe T, Kato S, Tsuruta Y, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: A Japanese prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:718-724.
11. Erdem E. Neutrophil lymphocyte ratio in acute renal failure. *Indian J Nephrol* 2015;25:126-127.
12. Küçük H, Göker B, Varan Ö, et al. Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio in renal prognosis of patients with granulomatosis with polyangiitis. *Ren Fail* 2017;39:273-276.
13. Nunez J, Nunez E, Bodi V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747-752.
14. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-657.
15. Corriere T, DiMarca S, Cataudella E, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a strong predictor of atherosclerotic carotid plaques in older adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:23-27.
16. Yılmaz G, Sevinc C, Ustundag S, et al. The relationship between mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio with inflammation and proteinuria in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28:90-94.
17. Emokpae MA, Aruomaren A, Osime E. Relationship between neutrophil-to-Lymphocyte ratio and inflammatory markers in sickle cell anaemia patients with proteinuria. *Med Sci (Basel)* 2016;4:11. <https://doi.org/10.3390/medsci4030011>
18. Lai S, Dimko M, Galani A, et al. Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Ren Fail* 2015;37:254-261.
19. Van den Munckhof ICL, Jones H, Hopman MTE, et al. Relation between age and carotid artery intima-medial thickness: a systematic review. *Clin Cardiol* 2018;41:698-704.
20. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, A matter of renal involvement: Case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS One* 2017;12:e0174572. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0174572>
21. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:1405-1409.
22. Hafizi S, Dahlback B. Gas6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily. *FEBS J* 2006;273:5231-5244.
23. Melaragno MG, Fridell YW, Berk BC. The Gas6/Axl system: a novel regulator of vascular cell function. *Trends Cardiovasc Med* 1999;9:250-253.
24. Morony S, Tintut Y, Zhang Z, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *lcl r(-/-)* mice. *Circulation* 2008;117:411-420.
25. Son BK, Kozaki K, Iijima K, et al. Gas6/ Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2007;556:1-8.
26. Craneburg ECM, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012;82:605-610.
27. Holden RM, Morton AR, Garland JS, Pavlov A, Day AG, Booth SL. Vitamins K and D status in stages 3-5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;22:387-395.
28. Boxma PY, van den Berg E, Geleijnse JM, et al. Vitamin K intake and plasma desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein levels in kidney transplant recipients. *PLoS One* 2012;7:e47991.
29. Jiang X, Tao H, Qiu C, et al. Vitamin K2 regression aortic calcification induced by warfarin via Gas6/Axl survival pathway in rats. *Eur J Pharmacol* 2016;786:10-18.

30. Wu CS, Hu CY, Tsai HF, et al. Elevated serum level of growth arrest-specific protein 6 (Gas6) in systemic lupus erythematosus patients is associated with nephritis and cutaneous vasculitis. *Rheumatol Int* 2014;34:625-629.
31. Nagai K, Miyoshi M, Kake T. et al. Dual involvement of growth arrest-specific gene 6 in the early phase of human IgA nephropathy. *Plos One* 2013;8:e66759. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066759>.
32. Guo JK, Marlier A, Shi H, et al. Increased tubular proliferation as an adaptive response to glomerular albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:429-437.
33. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Does Renin-Angiotensin System Blockade Protect Lupus Nephritis Patients From Atherosclerotic Cardiovascular Events? A Case-Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1497-1504.
34. Melaragno MG, Wuthrich DA, Poppa V, et al. Increased expression of Axl tyrosinekinase after vascular injury and regulation by G protein-coupled receptor agonists in rats. *Circ Res* 1998;83:697-704.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Financial Disclosure: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi multipl skleroz polikliniğinin oral tedavi deneyimi

Oral treatment experience in multiple sclerosis at Antalya Training and Research Hospital

Burcu Yüksel, Fatma Kurtuluş, Abidin Erdal

Gönderilme tarihi: 21.12. 2018

Kabul tarihi: 01.02.2019

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi multipl skleroz (MS) polikliniğinin oral tedavi deneyimini paylaşmak, hastalar için uygun tedaviyi seçmenin önemini vurgulamaktır.

Gereç ve Yöntem: 2012-2018 yılları arasında MS polikliniğinde en az 6 aydır düzenli takip edilen 550 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, daha öncesinde kullanmakta olduğu tedaviler ve hangi sebeple (relaps sıklığında artış, progresyon, MR aktivasyonu, hasta isteği, önceki ilaca bağlı yan etki) oral tedavi tercih edildiği, hastalık süreleri ve ne kadar süredir oral tedavi kullanmakta oldukları, hastalık dizabilitesini ölçen Expanded Disability Status Scale (EDSS) skorları kaydedildi.

Bulgular: 2010 McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı alan 550 hasta çalışmaya dahil edildi. 108 (%19,6) hasta oral tedavilerden (fingolimod, dimetilfumarat ya da teriflunomid) birini kullanmaktaydı. 53 hasta (%49,1) fingolimod, 34 hasta (%31,5) dimetilfumarat, 21 hasta (%19,4) teriflunomid kullanmaktaydı. En fazla atak sıklığında artış nedeniyle oral tedavi tercih edildiği saptandı.

Sonuç: Oral tedavi kullanım oranımız Türkiye ortalamasının altında olsa da bulgularımız, tedavi değişimi yaptığımızda tedavi penceresi içinde kaldığımızı göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, oral tedavi, fingolimod, dimetilfumarat, teriflunomid.

Yüksel B, Kurtuluş F, Erdal A. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi multipl skleroz polikliniğinin oral tedavi deneyimi. Pam Tıp Derg 2019;12:281-287.

Abstract

Purpose: Our aim was to share our oral treatment experience in multiple sclerosis and how we decided to choose the right treatment for our patients.

Materials and Methods: We analyzed multiple sclerosis patients who were admitted to neurology clinic between 2012-2018. Demographic features, treatments that were used before initiating oral therapies, in which conditions the treatments were changed to oral therapies (increased relaps rate, progression, activation on magnetic resonance imaging, patient's choice, adverse events with the previous treatment), the duration of the disease and the oral treatment, Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores were all recorded.

Results: 550 patients with a definite clinical diagnosis of MS according to the 2010 McDonald criteria were enrolled. 108 (19,6%) patients were receiving oral treatment for multiple sclerosis. 53 patients (49,1%) were receiving fingolimod, 34 patients (31,5%) were receiving dimethylfumarate, 21 patients (19,4%), were receiving teriflunomide. The most evident cause for changing the treatment was the increased relaps rate.

Conclusion: Although the ratio (19,6%) seemed to be lower than the ratio from whole Turkey (41%), the timing of the treatment change have been shown to be in therapeutic window.

Key Words: Multiple sclerosis, oral treatment, fingolimod, dimethylfumarate, teriflunomide.

Yüksel B, Kurtuluş F, Erdal A. Oral treatment experience in multiple sclerosis at Antalya Training and Research Hospital. Pam Med J 2019;12:281-287.

Burcu Yüksel, Uz. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANTALYA, e-posta: dr.burcuy@hotmail.com, (orcid.org/0000-0003-3976-5564) (Sorumlu yazar)

Fatma Kurtuluş, Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANTALYA, e-posta: fatma72kurtulus@yahoo.com, (orcid.org/0000-0002-8772-6087)

Abidin Erdal, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANTALYA, e-posta: abidinerdal@gmail.com, (orcid.org/0000-0003-3698-8201)

Giriş

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson kaybı ile karakterize kronik otoimmün, nörodejeneratif bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin de MS başlangıcını, MS'in klinik ekspresyonunu ve tedaviye cevaplılığı etkilediği düşünülmektedir [1]. Gelişmiş ülkelerde genç erişkinleri etkileyen en sık özürüllüğe yol açan hastalıktır. Günümüzde kullanılan hastalık modifiye edici tedavilerin (HMT) MS'in en sık görülen formu olan relapsing remitting MS (RRMS) için etkinliği kanıtlanmış olup klinik ve subklinik olarak hastalık aktivitesini kontrol etmek için erken tedaviye başlanması önerilmektedir. Bu tedavilerin progresif MS'te etkisi gösterilememekle birlikte son yıllarda kullanıma giren intravenöz olarak kullanılan ocrelizumabın relapsing formlar ile birlikte primer progresif MS'te de progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir [2, 3]. Özellikle natalizumab kullanımı ile karşımıza çıkan tedavi ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gibi hayatı tehdit edebilecek yeni riskler yeni tedavilere başlamadan önce hastaların olası riskler açısından daha ayrıntılı incelenmesi ve tedaviye başlandıktan sonra daha yakından izlenmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır [4-7].

Bu nedenle risk yarar durumunu gözeterak hastanın klinik bulgularına, daha önce hangi tedavileri kullanmış olduğuna, hangi yan etkilerin gözlemlendiğine, hasta ile hekimin tedavi konusunda ortak kararına göre hastaya uygun tedavi seçilmelidir. Ek olarak tedaviye yanıtı gösteren kılavuz bir belirteç olmadığından birçok çalışma grubu hastaya göre en uygun HMT'yi tespit etmek için birçok algoritma geliştirmişlerdir. Bu algoritmaların amacı tedaviye cevabı erkenden ölçerek, zamanında tedavi değişimini (switching ya da eskalasyon) sağlayabilmektir [8, 9].

1990'larda kullanıma giren enjektabl HMT'lerden sonra dünyada 2010'larda kullanılmaya başlanan oral HMT'ler (fingolimod, dimetilfumarat ve teriflunomid) umut vaat edici olmuştur. Bütün bu tedavilerde son hedef klinik olarak (relaps ya da progresyon olmaması) ya da magnetik rezonans (MR) parametrelerinde (yeni T2 lezyonu ya da atrofi olmaması) ve hastalık aktivitesine yönelik kanıtın olmamasını (No Evidence of Disease Activity-NEDA) sağlamaktır [10].

Bu çalışmanın amacı, MS polikliniğinde düzenli takip olan RRMS hastalarına başlanan oral tedavi deneyimimizi paylaşmaktır.

Gereç ve yöntem

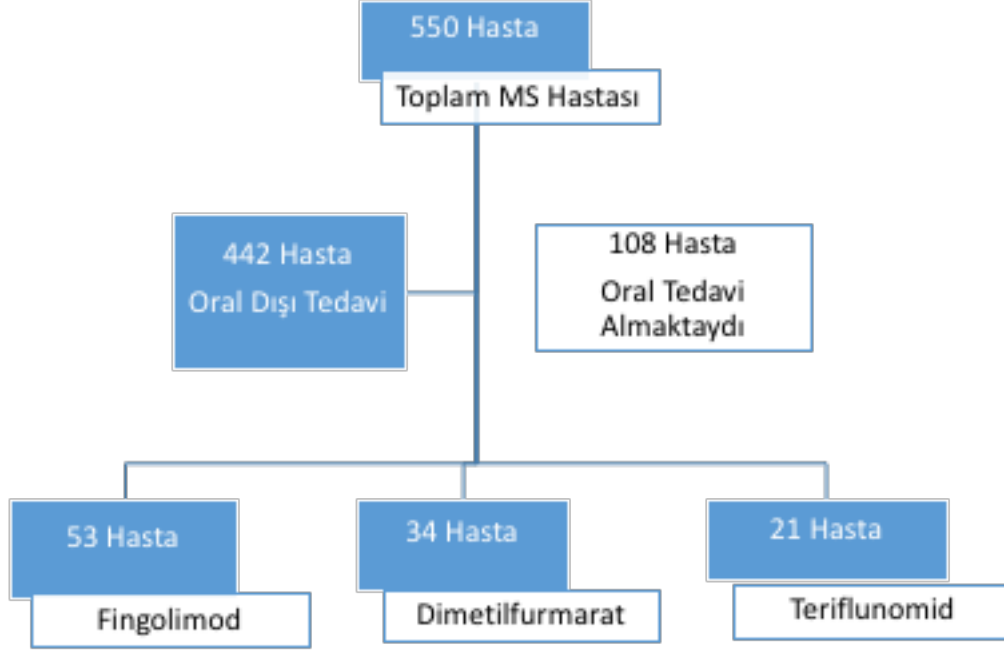
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Multipl Skleroz Polikliniği'nde 2012-2018 yılları arasında en az 6 aydır düzenli takip edilen 550 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Demografik veriler, daha öncesinde kullanmakta olduğu tedaviler ve hangi sebeple (relaps sıklığında artış, progresyon, MR aktivasyonu, hasta isteği, önceki ilaca bağlı yan etki) oral tedavi tercih edildiği, hastalık süreleri ve ne kadar süredir oral tedavi kullanmakta oldukları, hastalık dizabilitesini ölçen Expanded Disability Status Scale (EDSS) skorları kaydedildi. Tanımlayıcı istatistik yapıldı. Özet istatistikleri ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v20 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

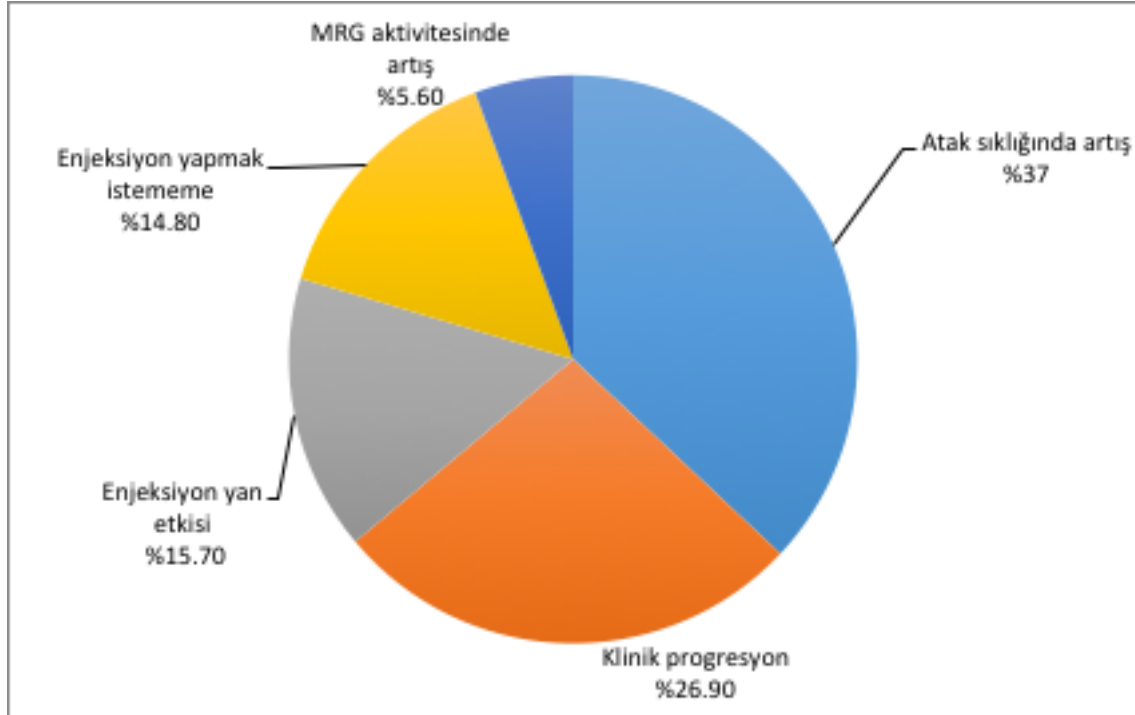
2010 McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı alan hastalar dahil edildi. 550 hasta içinde 108 (%19,6) hasta oral tedavi kullanmaktaydı (Şekil 1). 39'u (%36,1) erkek, 69'u (%63,9) kadındı. Ortalama hastalık süresi $10,21 \pm 7,16$ yıldır. Ortalama EDSS $2,44 \pm 1,25$ idi. Ortalama oral tedavi kullanım süresi $17,50 \pm 16,20$ aydır. 53 hasta (%49,1), 32'si kadın (%60,4) ve 21'i erkek (%39,6) fingolimod, 34 hasta (%31,5), 21'i kadın (%61,8) ve 13'ü erkek (%38,2) dimetilfumarat, 21 hasta (%19,4), 16'sı kadın (%76,2) ve 5'i erkek (%23,8) teriflunomid kullanmaktaydı. 40 hastada (%37) atak sıklığında artış nedeniyle, 29 (%26,9) hastada klinik progresyon nedeniyle, 17 hastada (%15,7) enjeksiyonlardan dolayı yan etki nedeniyle, 16 hastada (%14,8) hastanın enjeksiyonları daha fazla yapmak istememesi nedeniyle, 6 hastada (%5,6) MR aktivitesinde artış nedeniyle oral tedavi tercih edildi. En fazla atak sıklığında artış nedeniyle oral tedavi tercih edildiği saptandı (Şekil 2). Fingolimod kullananların ortalama EDSS'si $2,81 \pm 1,14$, ortalama hastalık süresi $11,11 \pm 6,67$ yıldır ve ortalama $21,67 \pm 19,72$ aydır bu tedaviyi kullanmaktaydılar. Dimetilfumarat kullananların ortalama EDSS'si $2,51 \pm 1,36$, ortalama

hastalık süresi $10,06 \pm 7,91$ yıldır ve ortalama $13,4 \pm 10,2$ aydır bu tedaviyi kullanmaktaydılar. Teriflunomid kullananların ise ortalama EDSS'si $1,42 \pm 0,69$, ortalama hastalık süresi $8,20 \pm 7,02$ yıldır ve ortalama $13,52 \pm 11,37$ aydır bu tedaviyi kullanmaktaydılar (Tablo 1). İlk basamak tedavi olarak; fingolimod sadece 4 hastaya (%3),

dimetilfumarat 7 hastaya (%6), teriflunomid 5 hastaya (%4) başlanmıştır. Her 3 grup değerlendirildiğinde en sık Interferon beta-1a 44 microgram'dan oral tedaviye geçiş gözlenmiştir (fingolimoda geçiş %30,2, dimetilfumarata geçiş %29,4, teriflunomide geçiş %28,6).



Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların kullanmakta oldukları tedaviler.



Şekil 2. Oral tedavi tercih edilme nedenleri.

Tablo 1. Oral tedavi alan hastaların EDSS, ortalama hastalık süresi ve oral tedavi kullanım süreleri.

Oral tedavi	EDSS	Ortalama Hastalık Süresi (yıl)	Ortalama Oral Tedavi Süresi (ay)
Fingolimod	2,81±1,14	11,11±6,67	21,67±19,72
Dimetilfumarat	2,51± 1,36	10,06±7,91	13,4±10,2
Teriflunomid	1,42±0,69	8,20±7,02	13,52±11,37

Tartışma

Multipl skleroz, 18-60 yaş arasında en sık özürüllüğe neden olan hastalıktır. Tedavinin amacı en başta kalıcı nörolojik hasarı önlemek ya da geciktirmek, erken HMT ile hem yeni atak gelişmesi hem de sakatlığın ilerlemesini önlemektir [11, 12]. MS patogenezi fokal enflamatuvar demyelinizasyon ve dejenerasyonu içeren iki komponentten oluşmaktadır. RRMS tedavisinde erken hastalık modifiye edici tedaviyi başlamanın amacı özellikle hastalığın enflamatuvar fazını etkilemektir. Çünkü dejeneratif süreç başladığında bu tedavilerin etkisi azalmaktadır [13, 14]. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalara göre optimal tedavi penceresinin hastanın EDSS'si 3'e ulaştığında kapandığı saptanmıştır [15-17]. Bu aşamadan sonra artık hastalık süreci inflamasyondan çok dejenerasyon yönüne kaymaktadır. Bizim hastalarımızda da tedavi değişiminde sebep ne olursa olsun bütün oral tedavi gruplarında ortalama EDSS'yi <3 olarak saptadık. Bu da bizim literatürle uyumlu olarak optimal tedavi penceresi içinde kaldığımızı göstermektedir.

Enjektabl ajanlara kıyasla oral ajanlar hastaların yaşam kalitesini ve tedavi uyumu arttırmaktadır. Tedavi kararını verirken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalık aktivitesi, ataklar, nörolojik tablo, MR'daki lezyon yükü ve kontrast tutan beyin ve spinal kord lezyonları, anti-JCV pozitifliği, ilaca ulaşılabilirlik ve maliyet, hasta tercihi (gebelik planı, enjeksiyondan kaçınma veya yan etkiler) gibi faktörler bu kararı etkiler. Bir çalışmada, ciddi yan etkilerin ve tedavi etkinliğinin MS hastalarının HMT seçimini etkileyebileceği saptanmıştır. Bu nedenle hastaya özgü risk-yarar değerlendirmesini yaparak bu karar verilmelidir [18]. Son 20 yılda MS tedavisi oldukça gelişmekte ve tedavi seçenekleri gün geçtikçe artmaktadır [19]. Bu durum hem hastaların hem de hekimlerin tedavi seçimini

zorlaştırmakta ancak artan oranda da atak ve sakatlığın önüne geçilebilmektedir [20]. Bu nedenle tedavinin uygunluğu aynı zamanda hastanın tedaviye uyumunu da sağlamakta ve başarılı bir tedavi için kritik rol oynamaktadır [21-23].

2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 2011'de ise Avrupa Birliği (AB)'nde ilk oral hastalık modifiye edici ilaç olan fingolimod kullanılmaya başlandı ve bunu teriflunomid ve dimetil fumarat takip etti. Ülkemizde ise sırasıyla 2011 ve sonrasında bu tedaviler ruhsatlandırıldı. Halen, Fingolimod 2.basamak, teriflunomid ve dimetil fumarat 1.basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda oral tedavi kullanan hastalarımızın yaklaşık yarısı (%49,1) fingolimod kullanmaktaydı ve diğerleri ile karşılaştırıldığında en fazla kullanım süresi olan, ortalama EDSS'si daha yüksek olan hasta grubunda kullanılan da bu ilaçtı. Bu durum fingolimodun diğerlerinden daha önce ruhsatlandırılmasıyla ve ikinci basamaktaki etkin bir tedavi olmasıyla ilişkili olabilir.

Fingolimod ile interferon beta-1a (INFβ-1a) intramuskuler (im)'in karşılaştırıldığı 12 aylık faz 3 pivotal çalışmada (TRANSFORMS), fingolimod 0,5 veya 1,25 mg kullanan hasta kollarının INFβ-1a koluna göre relaps hızında azalmada ve relapsa kadar geçen sürede uzamada üstünlük gösterdiği saptanmıştır [24]. Bu çalışmanın 1 yıl uzatma çalışmasında, INFβ-1a im'den fingolimod 0,5 veya 1,25 mg'a geçen kollarında ilk çalışmaya göre yıllık relaps hızında azalma saptanmış ve fingolimodun ek klinik yarar sağladığı gösterilmiştir [25].

Fingolimodun plaseboya göre karşılaştırıldığı FREEDOMS çalışmasında da fingolimod alan grupta klinik ve MR sonuçlarında iyileşme ve sakatlığın ilerlemesinde azalma saptanmıştır [26]. FREEDOMS II çalışmasında ise farklı olarak sakatlığın ilerlemesinde istatistiksel

anamlı fark saptanmamıştır. Yan etki olarak, plasebo koluna göre fingolimod kullananlarda herpes zoster, alt solunum yolu ve influenza enfeksiyonlarında artış görülmüştür. Makuler ödem fingolimod kolunda daha sık, hipertansiyon diğer çalışmalara göre biraz daha sık görülmekle birlikte hasta grubunun tedaviye başlamadan önce hipertansiyonu olması ve vücut kitle indekslerinin daha yüksek olmasına bağlanmıştır. Deri maligniteleri fingolimod ve plasebo kolunda benzer bulunmuştur [27]. Ancak TRANSFORMS çalışmasında fingolimod 1,25 mg ile tedavi edilen grupta 2 hastadan birinde herpes simpleks ensefaliti diğerinde disemine varicella zoster enfeksiyonu sonucu ölüm görülmüştür. Bu çalışmalarda fingolimod alanlarda varicella zoster enfeksiyonlarında artış görülmüş olup FREEDOMS II çalışmasında daha önce immunsupresif almayan 3 hastada ve daha önce natalizumab tedavisi alan 17 hastada PML saptanmıştır [20].

Dimetilfumaratın ise iki plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında (DEFINE ve CONFIRM), aynı zamanda CONFIRM'de glatiramer asetat ile karşılaştırmasında, kabul edilebilir bir güvenlik profiliyle birlikte klinik ve nöroradyolojik etkililik görülmüştür. Yeni atak gelişimi, sakatlığın ilerlemesi ve beyin MR lezyonlarında azalma saptanmıştır. En sık görülen yan etkiler; flushing ve diare olarak saptanmış olup enfeksiyon ve malignensi insidansı plasebo ile benzer bulunmuştur. Lökosit ve lenfosit sayılarında %10-30 kadar düşüş ilk yılda gözlenmiş, sonra plato çizmiş, karaciğer enzimlerinde de 3 katı geçmeyen artışlar görülmüştür. Uzatma çalışması ENDORSE'da ise uzamış lenfopenisi olanlardan biri fatal olmak üzere 3 hastada PML görülmüştür [28, 29].

Teriflunomidin de etkinliği üç plasebo kontrollü faz 3 çalışmasıyla (TEMPO, TOWER, TOPIC) ve bir interferon beta 1a (INFβ-1a) ile karşılaştırmalı çalışmasında (TENERE) gösterilmiştir [30-33]. Yan etki olarak ≥%10 hastada diare, bulantı, ALT yüksekliği ve saçlarda incelme saptanmıştır. Plaseboya kıyasla ciddi enfeksiyon riskinde artış saptanmamış ancak polinöropati daha sık gözlenmiş ve sistolik-diastolik kan basınçlarında yükselme ile lökosit sayılarında ılımlı düşüş görülmüştür. Hayvan çalışmalarında teratojenite ve embriyo ölümü nedeniyle de gebelikte kullanımı kontrendike olarak bildirilmiştir. Teriflunomid vücuttan

atılımı çok yavaş olduğundan plazmadan temizlenmesi yaklaşık 2 yılı bulur. Hızlandırılmış atılımla teriflunomidin intestinal seviyede geri emilimi önlenmiş olur. Hızlandırılmış atılım için kolestimamin 8g, günde 3 kez, 11 gün boyunca kullanılmalıdır [34].

Sonuç olarak her 3 oral ajanın da Faz III çalışmalarında plaseboyla karşılaştırıldığında atak hızında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Fingolimodun diğer 2 oral ajana kıyasla RRMS tedavisinde daha yüksek etkinliğe sahip olduğu aynı zamanda daha fazla güvenlik problemlerine yol açtığı saptanmıştır.

2016'da yapılan 128 hastalık bir Brezilya çalışmasında, hastaların %72,7'sinde tedavi interferonlar (INFβ-1b, INFβ-1a im, INFβ-1a sc), glatiramer asetat ya da natalizumabtan fingolimoda değiştirilmiş ve hastaların %90'ının bu tedaviden memnun olduğu saptanmıştır [35]. Ancak yine de önceliğimiz hastanın güvenliği olmalıdır ve hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir. Yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda bu durum değişebilir ve etkililik güvenlikten daha ön plana geçebilir. Bizim hastalarımızda enjeksiyon tedavilerinden en sık interferon beta-1a 44 microgram'dan oral tedavilere benzer oranlarda geçiş sağlanmıştır. Bu durumun, hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda interferon beta-1a 44 microgram başlama tercihinin daha fazla olması ve bu tedavi ile hastalık aktivitesi artanlarda çoğunlukla fingolimod ve dimetilfumarat gibi daha etkili olduğu gösterilen yeni tedavilere geçilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Teriflunamid kullanan hastalarda ise çoğunlukla enjeksiyona bağlı yan etkiler nedeni ile veya hastaların oral ilaç tercih etmesi nedeni ile ilaç değişimi yapıldığı görüldü.

Türkiye'de ve dünyada 2018 verilerine göre oral tedavi kullanım oranı %41 civarında olduğu tahmin edilmekte olup bizim oral tedavi deneyimimizde bu oran %19,6 bulunmuştur. Bu düşüklüğün sebebi hastaların yıllardır kullanmakta olduğu ilaçları zorunlu olmadıkça kesmek istememesi, oral ilaçların yan etki profilleri nedeniyle hastaların çekimser kalması, EDSS ortalamasının nispeten düşük olması nedeniyle hemen bir üst basamak tedaviye geçişin düşünülmemesidir. Biz hekimlerin ise daha konservatif yaklaşarak yirmi yıldan fazladır birinci basamakta kullanılmakta olan enjeksiyon tedavilerinin güvenlik profillerinin oral ilaçlara

göre daha iyi olduğunu bilmemiz sonucu özellikle kullandığı tedavi ile atağı olmayan ve yeni MR lezyonu olmayıp stabil giden hastalarda tedavi değişimi yapmayıp daha güvenli olduğu bilinen interferonlar ve glatiramer asetat gibi kullandığı tedavilere devam etmeyi seçmemiz sayılabilir. Dünyada ve Türkiye'de daha fazla hasta sayısına ulaşılarak tedavi deneyimi arttıkça bu oran büyük ölçüde değişecektir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Pantazou V, Schlupe M, Du Pasquier R. Environmental factors in multiple sclerosis. *Presse Med* 2015;44:e113-120. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.01.001>
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ* 2016;354:i3518. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3518>
- Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1-6. <https://dx.doi.org/10.1177/1756286418773025>
- The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. Summary, MS Coalition 2015. http://ms-coalition.org/cms/images/stories/DMTfullpaper_2015update_final.pdf.
- Berger JR, Fox RJ. Reassessing the risk of natalizumab-associated PML. *J Neurovirol* 2016;22:533-535. <https://dx.doi.org/10.1007/s13365-016-0427-6>
- Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol* 2015;72:31-39. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3065>
- Gold R, Arnold DR, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2017;23:253-265. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458516649037>
- Jeffery D, Bashir K, Buchwald L, et al. Optimizing immunomodulatory therapy for MS patients: an integrated management model. *J Neurol Sci* 2002;201:89-90.
- Freedman M, Selchen D, Arnold D, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40:307-323.
- Smith AL, Cohen JA, Hua LH. Therapeutic targets for multiple sclerosis: current treatment goals and future directions. *Neurotherapeutics* 2017;14:952-960. <https://dx.doi.org/10.1007/s13311-017-0548-5>
- Bates D. Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials. *Neurology* 2011;76:14-25. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182050388>
- Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-1532.
- Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017;389:1347-1356. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32388-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32388-1)
- Bruck W, Stadelmann C. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003;24:265-267. <https://dx.doi.org/10.1007/s10072-003-0170-7>
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900-1913. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awq076>
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-782.
- Freedman MS. Multiple sclerosis therapeutic strategies: use second-line agents as first-line agents when time is of the essence. *Neurol Clin Pract* 2011;1:66-68. <https://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0b013e31823cc2c2>
- Johnson F, Van Houtven G, Ozdemir S, et al. Multiple sclerosis patients' benefit-risk preferences: serious adverse event risks versus treatment efficacy. *J Neuro* 2009;256:554-562. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-0084-2>
- Linker R, Kieseier B, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:558-565. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2008.07.012>
- Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2193-2207. <https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S137572>
- Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:311-319. <https://dx.doi.org/10.1191/1352458503ms903oa>
- Killestein J, Rudick R, Polman C. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2011;10:1026-1034. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70228-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70228-9)
- Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adher* 2010;4:1-9.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-415. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>

25. Khatrı B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing–remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011;10:520-529. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70099-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70099-0)
26. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
27. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:545-556. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3)
28. Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled Phase 3 BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-1107. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
29. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-1097. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
30. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP. et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-1303. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>
31. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:247-256. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70308-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70308-9)
32. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:977-986. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70191-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70191-7)
33. Vermersch P, Czlönkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014;20:705-716. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458513507821>
34. European Medicines Agency. Aubagio EU summary of product characteristics. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf. Accessed 20 May 2015.
35. Spessotto CV, Cavalli H, Eboni AC, et al. Patients' satisfaction with and views about treatment with disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:617-620. <https://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20160091>

Yazarlar Sayın Doç.Dr. Aysun Soysal'a katkılarından dolayı teşekkür eder.

Mezial temporal lob epilepsisi tanısı alan hastalarda lateralizasyonun bellek ve yürütücü işlevler üzerine etkisi

Lateralization effect on memory and executive functions in mesial temporal lobe epilepsy

Burcu Yüksel, Sibel Çeliker Uslu

Gönderilme tarihi:28.09.2018

Kabul tarihi: 01.02.2019

Özet

Amaç: Çalışmamızda sağ ya da sol hipokampal sklerozu (HS) olup mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) tanısı alan hastaların bellek ve frontal lob fonksiyonlarını karşılaştırarak, bu fonksiyonların hastalık lateralizasyonu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastalar 2017 ILAE Revize Nöbet Sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Mezial temporal lob epilepsisi tanısı almış olan 79 MTLE-HS hastası ve 30 benzer yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna sahip sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda sağ ve sol HS'lu olan hastalar, bellek ve frontal lob fonksiyonları yönünden karşılaştırıldı. Hafıza ve yürütücü işlevler testleri tüm katılımcılara uygulandı.

Bulgular: MTLE-HS tanısı alan hastaların 49'u (%62) kadın ve 30'u (%38) erkekti.

Bulgular: MMTLE-HS tanısı alan hastaların 49'u (%62) kadın ve 30'u (%38) erkekti. Kontrol grubu 14 (%46,7) kadın ve 16 (%53,3) erkekten oluşmaktaydı. Hastaların ve kontrol grubunun ortalama yaşları sırasıyla; 33,53±9,60 (min-max:18-57) ve 35,90±7,98 (min-max:18-56) idi. 40 (%50,6) hastada sağ HS, 39 (%49,4) hastada sol HS saptanmıştı. Hem sağ hem de sol HS'lu hastaların bellek, dikkat ve diğer frontal lob fonksiyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede başarısızdı ($p<0,05$). Sol HS'lu hastaların SBST'de en fazla temsil edici alt test olan geri çağırma skoru, sağ HS'lu hastalara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,001$). Sol HS'lu olan olguların SBST tanıma sayıları hastalık lateralizasyonu sağ taraf olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$). Görsel bellek açısından değerlendirdiğimizde ise sağ ve sol HS'lu olan hastalar arasında görsel bellek performansları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Sağ ve sol HS'lu olan hastalarda dikkat ve diğer frontal lob fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Sol HS'lu hastalarda sözel bellek testlerinden geri çağırma skorunu, sağ HS'lu hastalara göre anlamlı düzeyde düşük bulmamız sözel bellek bozukluğunun sola lateralize edilebileceğini ancak görsel bellek açısından fark bulmamamız literatürdeki çelişkili sonuçlara benzer şekilde bu fonksiyonun her zaman sağa lateralize edilemeyeceğini doğrulamıştır. Dikkat ve diğer yürütücü işlev performansları açısından anlamlı fark bulmamamız ise dikkat ve diğer yürütücü işlevlerde bozulmanın hastalık lateralizasyonu ile ilişkisi olmadığını düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Mezial temporal lob epilepsisi, hipokampal skleroz, bellek.

Yüksel B, Çeliker Uslu S. Mezial temporal lob epilepsisi tanısı alan hastalarda lateralizasyonun bellek ve yürütücü işlevler üzerine etkisi. Pam Tıp Derg 2019;12:289-296.

Abstract

Purpose: The patients who were diagnosed with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) were included to the study. The aim of this study was to compare patients with right or left hippocampal sclerosis (HS) among memory and executive functions and to search if there is lateralization effect on these functions.

Materials and Methods: Patients were classified according to 2017 ILAE Classification of Seizures criteria. 79 patients with MTLE-HS and 30 healthy controls with similar age, sex and education degrees were enrolled in the study. The patients with right or left HS were compared in terms of memory and executive functions. Tests evaluating memory and executive functions were performed to all participants.

Results: Forty-nine (62%) female and 30 (38%) male patients with MTLE-HS, and 14 (46.7%) female and 16 (53.3%) male controls participated in the study. The mean age of the patients and controls was 33.53±9.60 (range, 18-57) years and 35.90±7.98 (range, 18-56) years, respectively. 40 (50.6%) patients had right HS and 39 (49.4%) had left HS. When comparing patients with controls, scores of tests evaluating memory, attention and other executive functions were found significantly lower in patients than controls ($p<0.05$). Recall score of Verbal Memory-Recall, Recognition, Total Learning-Tests (VMT) was significantly lower while recognition scores were higher in left HS patients than right HS patients ($p=0.001$). There were no significant differences between right and left HS patients concerning visual memory scores or executive functions ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, the lower recall scores of VMT in left HS suggested us that deficits in verbal memory tests could be lateralized to the left, however finding no difference in visual memory function would not always

Burcu Yüksel, Uz.Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANTALYA, e-posta: dr.burcuyc@hotmail.com, (orcid.org/0000-0003-3976-5564) (Sorumlu yazar).

Sibel Çeliker Uslu, Uz.Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, SAMSUN, e-posta: celikersibel@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9035-7972)

be lateralized to the right similar to conflicting results in the literature. There were no significant differences between right and left HS concerning attention and other executive functions. Thus, we suggested that deficits in these functions would not help us to lateralize the disorder.

Key Words: Mesial temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, memory.

Yüksel B, Çeliker Uslu S. Lateralization effect on memory and executive functions in mesial temporal lobe epilepsy. Pam Med J 2019;12:289-296.

Giriş

Meziyal temporal lob epilepsili hastalarda bellek fonksiyonundaki bozulmanın hipokampal patolojiden dolayı ilişkisi daha net bilinmesine rağmen, dikkat ve frontal lob fonksiyonunda da bozulma görülebilmektedir. Epilepsi hastalarında dikkat, mental işleme hızı, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler gibi çeşitli mental alanların birinde veya birkaçında birden bozulmalar olabilir [1].

Kognitif fonksiyon bozukluğu olarak en sık karşımıza bellek bozukluğu çıkmakta olup, bu bozukluğa en sık temporal lob epilepsisinde (TLE) rastlanır. TLE'li çok sayıda olguda belleğin yanı sıra dil, yürütücü işlevler ve motor hız alanlarında kötüleşme gösterilmiştir [2]. Temporal lob epilepsisi olan hastalar arasında ise MTLE'li hastaların bellek fonksiyonlarının diğerlerine göre daha fazla etkilendiği düşünülmektedir. MTLE sendromu olan hastalarda en sık rastlanan etyolojik neden %60-70 oranı ile HS'dur [3, 4]. MTLE'li hastalarda temel nöropsikolojik bozukluk materyale özgü bellek bozukluklarıdır. İlk olarak Milner ve ark.'nın çalışmalarıyla ortaya konulan bu kavram, temelde sağ ve sol temporal lobların farklı tipteki bellek materyalini işlemesi olarak tarif edilir [5, 6]. Sözel bellek sol hemisfer, görsel bellek sağ hemisfer ile ilişkilendirilir. Bu kurama göre insan belleğinde; sözel ve görsel materyalin ayrı ayrı işlenmesinde (materyale özgü) sağ ve sol temporal loblar birbirini bütünler [7]. MTLE'de 'uzun süreli bellek' (yeni öğrenilmiş bilginin geri çağırılması) bozukluğu tipiktir. Tutulan hemisferin dil dominansına göre hafif-orta dereceli materyale özgü bellek bozukluğu da bulunur. Eğer sol hemisfer dominantsa, sözel bellek bozukluğu sol hemisferi lateralize edebilir. Buna karşın görsel bellek bozukluğu ile sağ temporal lob arasında ilişki kurmak güç olmaktadır [8].

Biz de çalışmamızda sağ ve sol HS'lu hastalarda bellek ve frontal lob fonksiyonlarının hastalık lateralizasyonu ile ilişkisini araştırdık. Ayrıca sağ veya sol HS'lu hastaları kontrol grubuyla karşılaştırarak hem sözel hem de görsel bellekte, dikkat ve diğer yürütücü işlevlerde bir etkilene olup olmayacağını saptamaya çalıştık.

Gereç ve yöntem

Hastalar 2017 ILAE Revize Nöbet Sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Meziyal temporal lob epilepsisi tanısı almış olan 79 hasta ve 30 benzer yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna sahip sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda sağ ve sol HS'lu olan hastalar, bellek ve frontal lob fonksiyonları yönünden karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarında, belleği değerlendirmek için Sözel Bellek Süreçleri (SBST), Mantıksal Bellek Testi ve Wechsler Memory Scale (WMS) Görsel Bellek Testi kullanıldı. Frontal lob fonksiyonlarından dikkati değerlendirmek için hastalara Digit Span testi, diğer yürütücü işlevleri değerlendirmek için Stroop testi, verbal akıcılık testi, ardışık kategori adlandırma testi uygulandı. Kognitif durumda etkilenmeye yol açabilecek depresyon, sistemik hastalık, ilaç veya madde kullanımı olmayan, son bir hafta içinde nöbet geçirmemiş olan hastalar çalışmaya alındı. MTLE-HS nedeniyle opere olmuş olanlar, kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) veya elektroensefalografide (EEG) bilateral etkilenimi saptanan veya başka serebral lezyonu bulunanlar ve mental retardasyonu olanlar dışlandı. Hastaların demografik ve klinik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, epilepsi başlangıç yaşı, hastalık süresi, febril konvülsiyon (FK) öyküsü, ailede epilepsi öyküsü, anne-baba arası akrabalık, nöbet tipi, kullandığı antiepileptik ilaçlar (AEİ) kaydedildi (Tablo 1). İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra iki gruba göre karşılaştırmalarda Student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde

Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Yates Continuity Correction ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 1. Hastalığa ilişkin özelliklerin dağılımı.

		Min-Max	Ort±SD
Nöbet Başlangıç Yaşı (n=79)		1-45	15,17±10,17
Hastalık Süresi (n=79)		2-42	18,96±8,58
		N	%
Lokalizasyon	Sağ	40	36,7
	Sol	39	35,8
İlaca yanıt	İyi yanıtlı	34	31,2
	Dirençli	45	41,3
Febril Konvulsiyon Öyküsü (n=79)		49	62,0
Ailede Epilepsi Öyküsü (n=79)		14	17,7
Anne - Baba Arası Akrabalık (n=79)		16	20,3
Terapi (n=79)	Monoterapi	19	24
	Politerapi	60	76

Bulgular

Çalışmaya katılan tüm hastalar sağ elliydi. MTLE-HS tanısı alan hastaların 49'u (%62) kadın ve 30'u (%38) erkekti. Kontrol grubu 14 (%46,7) kadın ve 16 (%53,3) erkekten oluşmaktaydı. Hastaların ve kontrol grubunun ortalama yaşları sırasıyla; 33,53±9,60 (18-57) ve 35,90±7,98 (18-56) idi. 40 hastada (%50,6) sağ HS, 39 hastada (%49,4) sol HS saptanmıştı. Hem sağ hem de sol HS'lu hastaların bellek, dikkat ve diğer frontal lob fonksiyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede başarısızdı ($p < 0,05$). Sol HS'lu hastaların SBST'de en fazla temsil edici alt test olan geri çağırma skoru, sağ HS'lu hastalara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p = 0,001$). Sol HS'lu olan olguların SBST tanıma sayıları hastalık lateralizasyonu sağ taraf olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0,001$). Sol HS'lu olan olguların SBST öğrenme testinden aldıkları toplam puanlar, sağ HS'lu olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0,05$). Görsel bellek açısından değerlendirdiğimizde ise sağ ve sol HS'lu olan hastalar arasında görsel bellek performansları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Sağ ve sol HS'lu olan hastalar arasında mantıksal

bellek performansları açısından da fark yoktu ($p > 0,05$). Sağ ve sol HS'lu olan hastalarda dikkat ve diğer frontal lob fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda, sağ ve sol HS'lu olan hastalar, sözel belleğin tüm alt testlerinde ve görsel bellek testlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük performans göstermiştir. Sağ ve sol HS'lu olan hastaları materyale özgü bellek bozukluğu açısından karşılaştırdığımızda; sol HS'lu olan hastaların sözel bellek için en fazla temsil edici alt test olan geri çağırma skorunu, sağ HS'lu olan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük bulduk. Görsel bellek açısından değerlendirdiğimizde ise sağ ve sol MTLE hastaları arasında görsel bellek performansları açısından anlamlı fark bulmadık. Taraf ile uyumlu materyale özgü bellek bozukluğunu sol HS'lu olan hastalarda saptamışken, sağ HS'lu olan hastalarda saptamadık. Bu bulgular bu alanda yapılmış birçok çalışma ile uyumludur. Birçok çalışmada MTLE-HS hastalarında altta yatan patoloji ile nöropsikolojik değerlendirme arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Tablo 2. Hastalık lateralizasyonuna göre test sonuçlarının değerlendirilmesi.

Sağ (n=40)		Lateralizasyon Sol (n=39)		^a p
Sözel Düz Dikkat	Min-Max (Medyan)	3-9 (4)	3-9 (4)	0,778
	Ort±SD	4,63±1,08	4,74±1,23	
Sözel Ters Dikkat	Min-Max (Medyan)	0-6 (3,5)	2-8 (3)	0,706
	Ort±SD	3,53±1,13	3,54±1,19	
Sözel Toplam Dikkat	Min-Max (Medyan)	3-14 (8)	5-17 (8)	0,896
	Ort±SD	8,15±1,94	8,28±2,29	
SBST Anlık Bellek	Min-Max (Medyan)	1-8 (5)	3-10 (5)	0,558
	Ort±SD	5,45±1,47	5,31±1,59	
SBST Tekrar Sayısı	Min-Max (Medyan)	5-15 (10)	5-10 (10)	0,104
	Ort±SD	9,58±1,63	9,79±0,86	
SBST İtem Sayısı	Min-Max (Medyan)	7-15 (13)	7-15 (12)	0,080
	Ort±SD	12,73±2,23	11,95±2,05	
SBST Geri çağırma	Min-Max (Medyan)	5-15 (11)	2-15 (9)	^b 0,003**
	Ort±SD	11,03±2,93	8,92±3,13	
SBST Tanıma	Min-Max (Medyan)	0-8 (3,5)	0-10 (5)	^b 0,001**
	Ort±SD	3,45±2,36	5,31±2,6	
SBST Toplam Hatırlama	Min-Max (Medyan)	10-15 (15)	10-15 (15)	0,163
	Ort±SD	14,48±1,15	14,23±1,22	
SBST Toplam Öğrenme	Min-Max (Medyan)	54-133 (107,5)	68-140 (93)	^b 0,025*
	Ort±SD	103,93±18,14	94,72±17,61	
WMS KSB	Min-Max (Medyan)	3-14 (9)	4-14 (9)	^b 0,348
	Ort±SD	8,45±3,23	9,08±2,64	
WMS USB	Min-Max (Medyan)	1-14 (7)	2-13 (6)	^b 0,997
	Ort±SD	6,9±3,82	6,9±3,15	
WMS Tanıma	Min-Max (Medyan)	0-4 (2)	1-4 (2)	0,510
	Ort±SD	2,18±1,24	2,33±1,03	
Mantıksal Kısa Süreli Bellek	Min-Max (Medyan)	2-21 (8)	2-16 (8)	0,914
	Ort±SD	7,98±3,69	7,95±4,06	
Mantıksal Uzun Süreli Bellek	Min-Max (Medyan)	1-20 (5,5)	0-15 (6)	0,519
	Ort±SD	5,9±3,94	6,49±4,21	
Stroop 1	Min-Max (Medyan)	4-32 (12,5)	9-25 (12)	0,965
	Ort±SD	13,63±4,76	13,64±3,74	
Stroop 2	Min-Max (Medyan)	7-25 (14)	8-30 (14)	0,821
	Ort±SD	15,05±4,62	15,13±4,75	
Stroop 5	Min-Max (Medyan)	12-200 (38)	14-123 (35)	0,136
	Ort±SD	46,35±31,58	38,87±21,71	
Stroop Hata	Min-Max (Medyan)	0-7 (0)	0-11 (0)	0,774
	Ort±SD	1,15±1,89	1,28±2,35	
Stroop Düzeltme	Min-Max (Medyan)	0-5 (2)	0-4 (1)	0,200
	Ort±SD	1,8±1,64	1,28±1,23	
Verbal Akıcılık(Hayvan Sayısı)	Min-Max (Medyan)	6-24 (16)	8-30 (15)	^b 0,621
	Ort±SD	15,4±4,95	15,95±4,87	

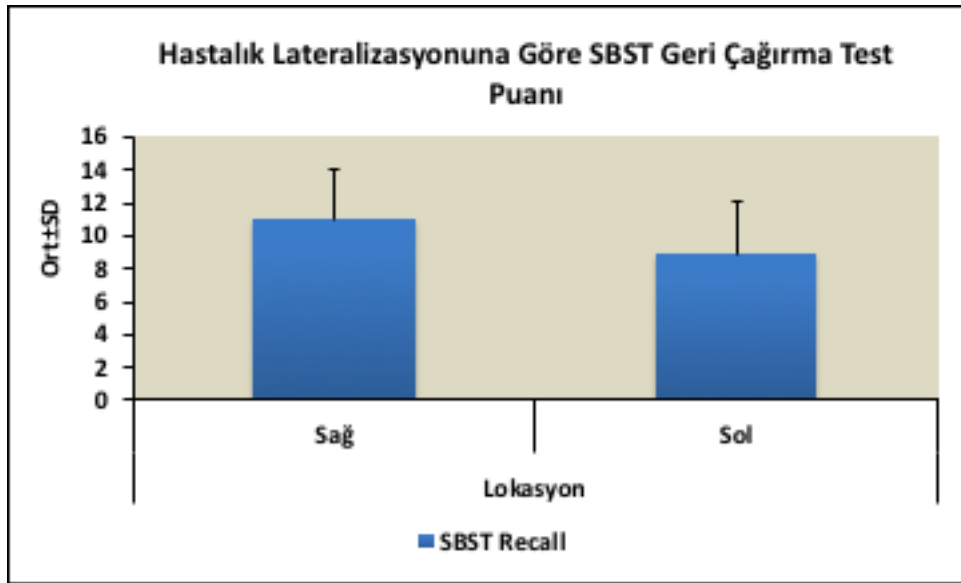
Tablo 2. Hastalık lateralizasyonuna göre test sonuçlarının değerlendirilmesi. (devamı)

Verbal Akıcılık(Hayvan Perseverasyon)	Min-Max (Medyan)	0-3 (0)	0-2 (0)	0,325
	Ort±SD	0,4±0,74	0,26±0,59	
Ardışık Kategori Adlandırma Testi (M/İ sayısı)	Min-Max (Medyan)	4-11 (7,00)	3-11 (6,00)	^b0,068
	Ort±SD	7,15±1,76	6,38±1,91	
M/İ (Perseverasyon)	Min-Max (Medyan)	0-6 (0,00)	0-3 (0,00)	0,732
	Ort±SD	0,60±1,03	0,72±0,99	
M/İ Kategori Değiştirememe	Min-Max (Medyan)	0-1 (0,00)	0-3 (0,00)	0,932
	Ort±SD	0,13±0,33	0,18±0,56	

^aMann Whitney U Test ^bStudent-t Test *p<0,05 **p<0,01

Bu çalışmalar sonucunda sol HS derecesi ile sözel bellek kaybı arasında bir korelasyon olduğu görülmüş, ancak aynı ilişki sağ HS ve görsel bellek kaybı arasında saptanamamıştır [9-11]. Wagner ve ark. tarafından 96 unilateral HS'u olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada, sol HS'u olan hastalarda sözel bellek testlerinde ciddi düzeyde bozulma saptanmış, görsel bellek testlerinde ise sağ HS'u olanlarla ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bozulma saptanamamıştır [12]. Glikmann-Johnston ve ark. sağ ve sol HS'lu hastalarda görsel bellek testlerinde lateralize edici bir farklılık saptanamamışlar, test sonuçlarını da hastaların hipokampal asimetri skorlarıyla ilişkili bulmamışlardır. Bu nedenle, görsel belleğin sağ ve sol mesial temporal lobda sistematik olarak iki yanlı entegre edildiği, materyale özgü bir özellik

göstermediği sonucuna varmışlardır. Materyale özgünlük teorisi çerçevesinde sözel ve görsel belleğin tümüyle sağ veya sol temporal lobda lateralize olmadığı, bu bakışın modifikasyona ihtiyacı olduğunu ileri sürmüşlerdir [13]. Aynı şekilde Hanoğlu ve arkadaşları 137 MTLE hastasını materyale özgü bellek bozukluğu açısından değerlendirmişlerdir. Sol HS'u olan hastaların %44,6'sı, sağ HS'u olan hastaların ise %5,5'i materyale özgü bellek bozukluğu göstermiştir. Ayrıca hem sözel, hem de görsel belleğin etkilendiği, global bir etkilenme de oldukça sık izlenmiştir (sol HS'da %21,4 ve sağ HS'da %17,8). Sağ HS'u olan hastalarda ise yüksek oranda sözel bellek bozukluğu saptamışlardır (%26). Sağ HS'u olan hastalarda karşı tarafa ait materyale özgü bellekte düşük performans izlenmesi nedeniyle materyale

**Şekil 1.** Hastalık lateralizasyonuna göre SBST (Sözel Bellek Süreçleri Testi) geri çağırma test puanı.

özgünlük teorisinin gözden geçirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır [14]. Bell ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise bellek performanslarında global etkilenme olan hastalarda, lezyonla ilişkili olmayan, özellikle karşı taraftaki epileptik aktivitenin uzak etkileri nedeni ile iki yanlı hipokampal işlevsel bozukluğun bu duruma yol açmış olabileceği düşünülmüştür [15]. Delaney ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise; sağ HS'u olan olgularda görsel bellek, sol HS'u olan olgularda sözel bellek kusurları gösterilmiştir. Bazı MTLE olgularında tek taraflı lokalizasyon olmasına rağmen hem sözel hem de görsel bellek kusurlarının birlikteliği karşı temporal lobun da etkilendiğini düşündürmüştür, ayrıca her iki temporal lobun etkilendiği ve özellikle bilateral temporal deşarjların izlendiği olgularda bellek kusurlarını çok daha belirgin bulmuşlardır [5]. Bexandale ve ark.'na göre ise hipokampal patoloji bellek problemlerinin ana kaynağı olmakla birlikte, sürekli epileptik aktivite olması, interiktal epileptik deşarj ve diğer epileptik klinik özelliklerin de bellek problemleri ile ilişkili olabileceği kanısına varmışlardır [16]. Mantıksal bellek değerlendirmesinde ise sağ ve sol HS'u olan hastaların kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük performans gösterdiğini ancak sağ ve sol HS'u olan hastalar arasında mantıksal bellek performansları açısından fark olmadığını saptadık. Aynı zamanda sözel bellek parametresi içerisinde de değerlendirilen mantıksal bellek testinde lateralizasyonla uyumlu bellek bozukluğu saptamamamız, mantıksal belleğin lateralizasyon değerinin az olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca hem sağ hem de sol HS'u olan hastalarda mantıksal bellek bozukluğu saptamamız ise, mantıksal bellekte her iki temporal lobun da etkisi olduğunu düşündürmüştür. Bu bulgular bu konuda yapılan bazı çalışmaları desteklemektedir. Halmstead ve ark., sözel bellek kelime listesi öğrenme testinin mantıksal bellek testine göre lateralize epileptik patolojileri saptamada daha fazla duyarlılığa sahip olduğunu bulmuşlardır [7]. Yine Salling ve ark. ise sözel bellekle ilişkili testlerden özellikle mantıksal bellek paradigmasında semantik özelliklerin oldukça belirgin olduğunu ve bu nedenle mantıksal belleği hem meziyal temporal ve lateral neokortikal yapılar, hem de her iki temporal lob ile ilişkili bulmuşlardır [17]. MTLE'li hastaların bir kısmında nöropsikometrik değerlendirmelerde, bellek testlerinin yanısıra frontal işlevlerde ve bazen vizyospasyal

işlevlerde düşük performans izlenmektedir. Bu bulguların anlamı bugün için çok açık olmasa da temporal ve prefrontal alanlar arasındaki yoğun etkileşim nedeniyle, özellikle sekonder jeneralizasyon ile frontal lob işlevlerinin bozulabileceği düşünülmüştür [2].

Çalışmamızda hem sağ hem sol HS'lu hastalar dikkat ve diğer yürütücü işlevler açısından, kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında; bu testlerde anlamlı düzeyde düşük performans göstermişlerdir. Sağ ve sol HS'lu hastalar arasında ise dikkat ve diğer yürütücü işlevler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar bize dikkat ve diğer yürütücü işlevlerde bozulmanın hastalık lateralizasyonu ile ilişkisi olmadığını düşündürmüştür. Literatürleri incelediğimizde yürütücü işlevlerin lateralizasyonla ilişkisi tartışmalıdır. Bu konuda yapılan bazı çalışmalar bizim bulgularımızı destekler nitelikte sonuçlara ulaşmışlar ve yürütücü işlevlerin hastalık lateralizasyonu ile ilişkisini saptamamışlardır [18, 19]. Giovagnoli ve ark. ise sol HS'u olan hastaların sağ HS'u olan hastalara göre yürütücü işlevlerde daha düşük performans gösterdiğini saptamışken [20], Corcoran ve ark. ile Upton ve ark. tam tersini savunmuşlardır [21, 22]. Zamarian ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 28 MTLE hastasına kapsamlı bir yürütücü işlev test bataryası uygulanmış ve sadece verbal akıcılık testinde sol HS'lu hastalarda sağa göre daha fazla performans düşüklüğü saptanmış, diğer testlerde lateralizasyon bulgusu saptanmamıştır. Ayrıca hem sol hem de sağ HS'lu hastalarda kontrol grubuna göre yürütücü işlevlerde bozukluk saptamışlardır [23].

Sonuç olarak, bu çalışmada literatürle uyumlu olarak sol HS'u olan hastalarda sözel bellekte etkilenme olduğu ancak sağ HS'u olan hastalarda görsel bellekte etkilenme olmadığını saptadık. Ayrıca literatürdeki bazı çalışmalara benzer şekilde dikkat ve diğer yürütücü işlevlerin de lateralizasyon değerinin olmadığını tespit ettik. Gelecekte daha fazla hasta sayısı ile lateralizasyon ve frontostriatal ağdaki değişimlerin ilişkisini gösteren fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıyla bu durum netlik kazanabilir [24].

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1- Kneebone AC. Presurgical Neuropsychological Evaluation for Localization of the Epileptogenic Zone. *Epilepsy Surgery*.2.ed. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins 2001;487-946.
- 2- Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, Neumann N, Witte OW, Ebner A. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997;120:2283-2294. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/120.12.2283>
- 3- Özkara Ç, Bora İ, Yeni SN, ve ark. Temporal Lob Epilepsileri 1. basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008;301-317.
- 4- Sencer S, Kinay D, Gürses C, et al. Cerrahi uygulanan mezial temporal skleroz olgularında klinik ve MRG bulgular. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2003;9:171-175.
- 5- Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980;16:103-117.
- 6- Helmstaedter C, Wietzke J, Lutz MT. Unique and shared validity of the "Wechsler logical memory test", the "California verbal learning test", and the "verbal learning and memory test" in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;87:203-212. <https://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.09.002>
- 7- Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain* 2009;132:2822-2830. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awp182>
- 8- Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003;54:425-432. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.10692>
- 9- Baxendale SA, van Paesschen W, Thompson PJ, et al. The relationship between quantitative MRI and neuropsychological functioning in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:158-166. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01353.x>
- 10- Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:44-50.
- 11- Sass KJ, Buchanan CP, Kraemer S, Westerveld M, Kim JH, Spencer DD. Verbal memory impairment resulting from hippocampal neuron loss among epileptic patients with structural lesions. *Neurology* 1995;45:2154-2158. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.12.2154>
- 12- Wagner DD, Sziklas V, Garver KE, Jones-Gotman M. Material-specific lateralization of working memory in the medial temporal lobe. *Neuropsychologia* 2009;47:112-122. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.010>
- 13- Glikmann-Johnston Y, Saling MM, Chen J, Cooper KA, Beare RJ, Reutens DC. Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain* 2008;131:3006-3018. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awn213>
- 14- Hanoğlu L, Şengül HS, Erbayat E, et al. Temporal lob epilepside lateralize edici bulgu olarak materyal spesifik bellek bozukluğu. *Epilepsi* 2014;20:67-74. <https://dx.doi.org/10.5505/epilepsi.2014.96967>
- 15- Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011;7:154-164. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.3>
- 16- Baxendale SA, Van Paesschen W, Thompson PJ, Duncan JS, Harkness WF, Shorvon SD. Hippocampal cell loss and gliosis: relationship to preoperative and postoperative memory function. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:12-21.
- 17- Saling MM, Wilson SJ. Presurgical diagnostics. In: Helmstaedter C, Hermann B, Lassonde M, Kahane P, Arzimanoglou A, editors. *Neuropsychology in the care of people with epilepsy*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext 2011;191-199.
- 18- Tudesco Ide S, Vaz LJ, Mantoan MA, et al. Assessment of working memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2010;18:223-238. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.04.021>
- 19- Black LC, Schefft BK, Howe SR, Szaflarski JP, Yeh HS, Privitera MD. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy Behav* 2010;17:412-419. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.006>
- 20- Giovagnoli AR. Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2001;39:140-150.
- 21- Corcoran R, Upton D. A role for the hippocampus in card sorting? *Cortex* 1993;29:293-304.
- 22- Upton D, Corcoran R. The role of the right temporal lobe in card sorting: a case study. *Cortex* 1995;31:405-409.
- 23- Zamarian L, Trinka E, Bonatti E, et al. Executive functions in chronic mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2011;2011:596174. <https://dx.doi.org/10.1155/2011/596174>
- 24- Riley JD, Moore S, Cramer SC, Lin JJ. Caudate atrophy and impaired frontostriatal connections are linked to executive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;21:80-87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.013>

Yazarlar Sayın Doç. Dr. Dilek Ataklı'ya katkılarından dolayı teşekkür eder.

Bu çalışmamızda, S.B.Ü Bakırköy Prof. Dr.Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik

Kurulu'ndan 03.06.2014 tarih ve 402 no ile Etik Kurul onayı alan "Mezial Temporal Lob Epilepsisi Tanısı Alan ve İlaç Tedavisine İyi Yanıtlı Hastalar ile İlaç Tedavisine Dirençli Hastaların Bellek ve Dikkat Testlerinin Karşılaştırılması" başlıklı tez çalışması için toplanan ancak tezde kullanılmayan alt grup analizleri kullanılmış olup, aynı kuruldan verilerin kullanılması için 06.11.2018 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır.

Parkinson hastalığında nötrofil/lenfosit oranlarının değerlendirilmesi*The evaluation of neutrophil/lymphocyte ratio in Parkinson's disease*

Fatma Genç, Abidin Erdal

Gönderilme tarihi:25.12.2018

Kabul tarihi:01.02.2019

Özet

Amaç:Parkinson Hastalığı, kronik inflamasyonun patogeneğinde rol oynadığı düşünülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Nötrofil/lenfosit oranı ise periferik inflamasyonu gösteren bir belirteçtir. Bu çalışmada nötrofil/lenfosit oranı ile Parkinson hastalığının evresi, süresi ve subtipleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerine göre tanı almış 90 hasta geriye dönük olarak değerlendirilerek, demografik verileri, kullandıkları ilaçlar, motor olmayan semptomların varlığı, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği ve Modifiye Hoehn-Yahr Ölçeği değerleri ve nötrofil/lenfosit oranları kaydedildi, aralarındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular:Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın yaş ortalaması 67,31±9,2 idi. Hastaların %33,3 kadın (n=30) ve %66,7 erkek (n=60) idi. Hastalık süresi ortalama 6,91±5,06 yıl idi. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği ortalaması 22,2±11,6, Modifiye Hoehn-Yahr Ölçeği 2,64±0,88 idi. Hastaların %56,7'si akinetik-rijid tipte iken, %43,3'ü ise tremor dominant tipte idi. Hastaların motor olmayan semptomlarından, kabızlık %57,8, depresyon %33,3, anosmia %41,1 ve REM uykusu davranış bozukluğu ise %57,8'sinde mevcuttu. Hastaların %61,1'i L-dopa ve dopamin agonisti, %18,9'u sadece dopamin agonisti, %17,8'i sadece L-dopa ve %2,2' si ise sadece MAO-B inhibitörü kullanmakta idi. Hastaların ortalama nötrofil sayısı (4,54±1,01)x10³, ortalama lenfosit sayısı (1,97±0,60)x10³ ve nötrofil/lenfosit oranı ise 2,47±0,82 idi.

Sonuç:Nötrofil/lenfosit oranları; Parkinson hastalığı subtipleri, Modifiye Hoehn-Yahr Ölçeği, cinsiyet ve hastalık süreleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Parkinson hastalığında nörodejenerasyonun gelişiminde periferik inflamasyonun rolü için daha fazla kanıt gerektiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, nötrofil/lenfosit oranı, enflamasyon.

Genç F, Erdal A. Parkinson hastalığında nötrofil/lenfosit oranlarının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:297-301.

Abstract

Purpose: Parkinson's Disease is a neurodegenerative disease that is thought to play a role in the pathogenesis of chronic inflammation. Neutrophil / lymphocyte ratio is a marker of peripheral inflammation. In this study, it was aimed to investigate the relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and the stage, duration, and subtypes of Parkinson disease.

Materials and Methods: Ninety patients diagnosed according to the criteria of the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank were retrospectively evaluated demographically. The drugs they were using, the presence of non-motor symptoms, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, the Modified Hoehn-Yahr Scale and neutrophil / lymphocyte ratio were recorded and the relationship between them was investigated.

Results: The mean age of the 90 patients included in the study was 67.31±9.2 years. 33.3% of the patients were female (n=30) and 66.7% were male (n=60). The mean duration of disease was 6.91±5.06 years. The mean Unified Parkinson's Disease Rating Scale was 22.2±11.6, Modified Hoehn-Yahr Scale was 2.64±0.88. 56.7% of the patients were akinetic-rigid, while 43.3% were tremor-dominant. Non - motor symptoms of the patients were constipation in 57.8%, depression in 33.3%, anosmia in 41.1% and REM sleep behavior disorder in 57.8%. 61.1% of patients were using L-dopa and dopamine agonist, 18.9% were only dopamine agonists, 17.8% were using only L-dopa and 2.2% were using only MAO-B inhibitor. The mean number of neutrophils (4.54±1.01)x10³, mean lymphocyte number is (1.97±0.60)x10³ and neutrophil / lymphocyte ratio of the patients were 2.47±0.82.

Conclusion: There were no statistically significant difference between neutrophil / lymphocyte ratio and subtypes of Parkinson's Disease, gender, Modified Hoehn-Yahr Scale and duration of Parkinson's Disease. There is a need for further work in Parkinson's Disease that requires further evidence for the role of peripheral inflammation in the development of neurodegeneration.

Key Words: Parkinson Disease, neutrophil / lymphocyte ratio, enflammation.

Genç F, Erdal A. The evaluation of neutrophil/lymphocyte ratio in Parkinson's disease. Pam Med J 2019;12:297-301.

Giriş

Parkinson Hastalığı (PH), substantia nigra (SN) pars compactadaki dopaminerjik nöronların kronik ve ilerleyici kaybı ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır [1]. Patogenezde; protein agregasyonu, bozulmuş protein yıkım ve kalitesi, mitokondriyal disfonksiyon, bozulmuş kinaz aktivitesi, oksidatif stres ve antioksidan disfonksiyonu düşünülmektedir [2]. Bazı çalışmalarda, hastaların beyinlerinde immünohistokimyasal yöntemlerle reaktif mikrogliya ve aktive kompleman bileşenlerinin gösterilmesiyle kronik inflamasyonun da patogenezde önemli bir rolünün olabileceğine dikkat çekilmektedir [3]. Aslında merkezi sinir sistemi immünolojik olarak görece korunmuş bir bölge olmasına rağmen yapılan pek çok çalışma sistemik inflamatuvar süreçlerin nörodejenerasyonu alevlendirdiğini göstermiştir [4-5]. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ucuz, kolay uygulanabilir bir periferik inflamasyon göstergesidir [6]. NLO ve PH ile ilgili literatürde çalışma sayısı oldukça az olması nedeniyle bu çalışmada; NLO ile PH'nin evresi, süresi, subtipleri ve cinsiyetler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde PH tanısı ile en az 3 ay düzenli takip edilen 90 hasta geriye dönük olarak incelendi. Veriler hasta dosyalarının incelenmesi ile elde edildi. Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri, medikal tedavileri, motor olmayan semptomların varlığı, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDS), Modifiye Hoehn-Yahr Ölçeği (MHYÖ) değerleri ve nötrofil/lenfosit oranları (NLO) değerlendirildi. NLO'ları, cinsiyet, PH subtipi, MHYÖ ve hastalık süreleri bağımsız örneklerde t-test ile karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistik yapıldı. Özet istatistikleri ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. $P<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v20 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın yaş ortalaması $67,31\pm 9,2$ idi. Hastaların %33,3 kadın (n=30) ve %66,7 erkek (n=60) idi. Hastalık süresi ortalama $6,91\pm 5,06$ yıl idi. BPHDÖ ortalaması $22,2\pm 11,6$, MHYÖ $2,64\pm 0,88$ idi. Hastaların %56,7'si akinetik-rijid tip iken, %43,3'ü ise tremor dominant tipe idi. Hastaların motor olmayan semptomları incelendiğinde, kabızlık %57,8, depresyon %33,3, anosmia %41,1 ve REM uykusu davranış bozukluğu ise %57,8'inde mevcuttu (Tablo 1). Hastaların %61,1'i L-dopa ve dopamin agonisti, %18,9'u sadece dopamin agonisti, %17,8'i sadece L-dopa ve %2,2'si ise sadece MAO-B inhibitörü kullanmakta idi (Şekil 1).

Hastaların ortalama nötrofil sayısı $(4,54\pm 1,01)\times 10^3$, ortalama lenfosit sayısı $(1,97\pm 0,60)\times 10^3$ ve nötrofil/lenfosit oranı ise $2,47\pm 0,82$ idi. NLO'ları, akinetik-rijid, tremor dominant gruplar, MHYÖ, cinsiyet ve hastalık süreleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızın temel amacı; PH olan hastalarda cinsiyet, hastalık süresi, hastalık evresi ve Parkinson hastalığı subtipleri ile NLO arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Parkinson Hastalığı'nın patogenezinde rol oynadığı düşünülen inflamasyonun mikrogliyal aktivasyon ve periferik immün hücre infiltrasyonu ile oluştuğu belirtilmiş, ancak aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır [7]. Mikrogliyal; santral sinir sisteminde bulunan monosit-makrofaj sistemi kökenli hücelerdir. Genellikle dejeneratif nöronların etrafında yerleşir ve hem dejenerasyon hem de rejenerasyonla ilişkilidirler. Mikrogliyanın en nörotoksik faktörü glutamattır ve yapılan çalışmalar bazı nörodejeneratif hastalıkların hayvan modellerinde, glutamat salınımının azaltılması ile hastalığın ilerlemesi üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca hasar görmüş nöronlar da fraktalkin, interlökin 34 gibi maddeleri salgılayarak çevresindeki mikrogliyalara toksik maddeleri fagosite etmesini, antioksidan enzim üretimini arttırmasını sağlayarak kendisini korumaya çalışmaktadır [8].

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri.

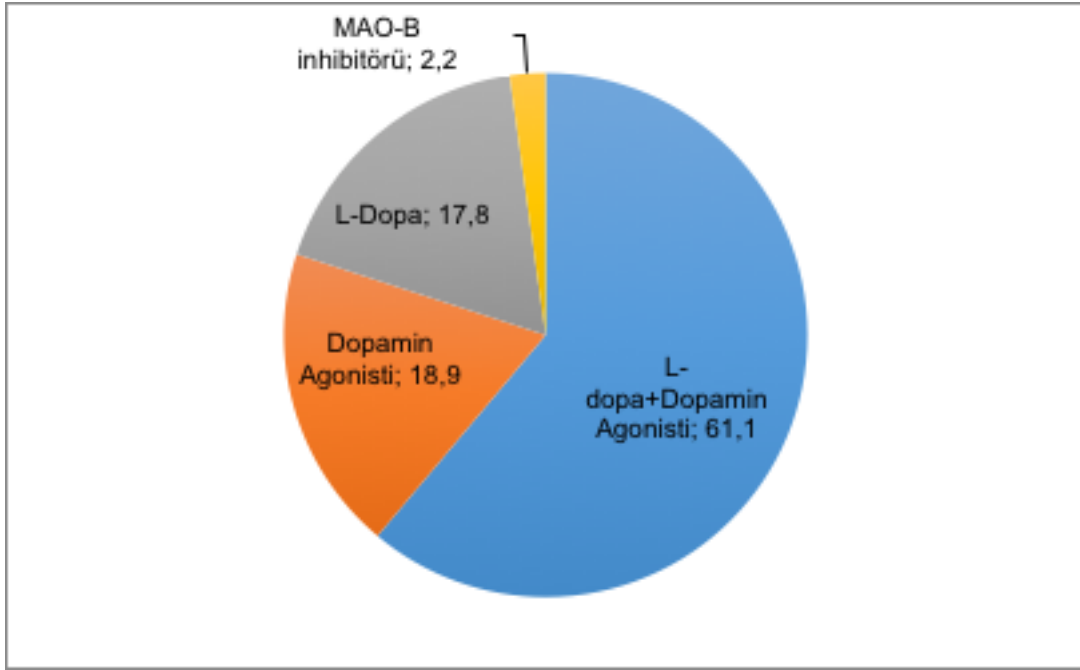
Klinik Özellikler	(n=90)
Yaş	67,31±9,2 yıl
Cinsiyet	%33,3 kadın (n=30)
	%66,7 erkek (n=60)
Hastalık Süresi	6,91± 5,06 yıl
BPHDÖ	22,2±11,6
MHYÖ	2,64±0,88
<i>PH Subtipi</i>	
Akinetik-rijit Tip	%56,7
Tremor-dominant Tip	%43,3
<i>Non-motor semptomlar</i>	
Konstipasyon	%57,8
REM Uykusu Davranış Bozukluğu	%57,8
Anosmi	%41,1
Depresyon	%33,3

PH: Parkinson Hastalığı BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği MHYÖ: Modifiye Hoehn-Yahr Ölçeği

Tablo 2. NLO' larının cinsiyet, hastalık tipi, MHYÖ ve hastalık süresiyle ilişkisi.

	NLO	p
<i>Cinsiyet</i>		0,06
Kadın	2,2±0,6	
Erkek	2,6±0,9	
<i>PH Subtipi</i>		0,31
Akinetik-Rijit tip	2,4±0,9	
Tremor-Dominant tip	2,4±0,7	
<i>MHYÖ</i>		0,25
1-2	2,6±1,0	
3-4	2,3±0,6	
<i>Hastalık Süresi</i>		0,15
≤5yıl	2,6±0,8	
>5 yıl	2,4±0,8	

NLO: Nötrofil/lenfosit oranı PH: Parkinson Hastalığı MHYÖ: Modifiye Hoehn-Yahr Ölçeği



Şekil 1. Tüm hastaların kullandıkları antiparkinson tedavi kullanım oranları.

Hayvan modellerinde ve PH hastalarında periferik inflamasyonun beyinde devam eden nörodejenerasyonu artırabileceği öne sürülmüştür [5].

Yapılan bir çalışmada, PH'larının motor subtipleri arasında periferik inflamasyon ve striatal nükleuslardaki DAT (presinaptik dopamin taşıyıcısı) SPECT (tek foton emisyon tomografisi) değerleri arasındaki ilişki incelenmiş ve NLO'nun tremor dominant PH'larında yaş ve BPHDÖ-III değerleri ile pozitif, Modifiye Schwab England Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği skorları ile negatif korelasyonu olduğu bulunmuştur. Ayrıca yine tremor dominant grupta bilateral putamen ve kaudat nükleuslarda ki DAT SPECT görüntülerdeki striatal bağlanma oranları ve NLO arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Tremor dominant olmayan grupta bu ilişkinin gözlenmemesine de bu iki grup arasında farklı patofizyolojik mekanizmaların olduğunu söyleyerek yorumlamışlardır. Yaptıkları çalışmadaki bulguların; nörodejenerasyon ve inflamasyon arasında bağlantı oluşturarak, periferik inflamasyonun özellikle striatal bölgelerde dopaminerjik kaybın başlamasına ve devam ettirilmesine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak periferik inflamasyon ve PH progresyonu arasında ki ilişkinin kesin olmadığını da belirtmişlerdir [9].

Kardiyometabolik ve serebrovasküler hastalıklarda NLO'nun arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup, nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığı ile ilgili bir çalışmada da benzer ilişki görülmüştür [6, 10]. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunun olmaması kısıtlayıcı bir faktör olarak görülebilir ancak çalışmamızın asıl amacı hastalık subtipleri ve NLO arasındaki ilişkiyi incelemektir.

NLO ile PH subgrupları, hastalık süresi ve evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,31$, $p=0,15$, $p=0,25$). Bu bize, klinik ve patolojik olarak birbirinden farklılıkları olan bu subgrupların patogenezinde benzer inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığını ve inflamasyonun tüm hastalık süresi boyunca devam ettiğini gösterebilir [7]. Ancak yapılan bazı çalışmalarda motor subgruplar arasında fark görülmesi nedeniyle bunu söyleyebilmek için daha fazla *in vivo* ve *in vitro* çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda, kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek düzeyde inflamatuvar ve metabolik belirteçler görülse de çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyet arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş, hatta erkek hastalarda NLO seviyesi daha yüksek bulunmuştur ($p=0,06$). PH'nin erkek cinsiyette daha sık görülmesine neden olan

faktörlere bağlı olarak böyle bir sonuç çıkmış olabilir [11-13].

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da, PH'de nörodejenerasyonun gelişiminde periferik inflamasyonun rolü için daha fazla kanıt gerektiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1- Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75-86.
- 2- Elibol B. Parkinson hastalığında nöron kaybının moleküler mekanizmaları. In: Elibol B. ed. Hareket bozuklukları 1. baskı. Ankara: Rota Tıp Kitabevi, 2011;101-111.
- 3- McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:3-7.
- 4- Demir GA. Sinir sistemi infeksiyonları. In: Öge AE, Baykan B. ed. Nöroloji 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2011;403-421.
- 5- Ferrari CC, Tarelli R. Parkinson's disease and systemic inflammation. *Parkinson's Dis* 2011;2011:436813. <https://dx.doi.org/10.4061/2011/436813>
- 6- Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, ve ark. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;34:69-74.
- 7- Ataç Uçar C, Gökçe Çokal B, Ünal Artık HA, İnan LE, Yoldaş TK. Comparison of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in Parkinson's disease subtypes. *Neurol Sci* 2017;38:287-293. <https://dx.doi.org/10.1007/s10072-016-2758-8>
- 8- Suzumura A. Neuron-microglia interaction in neuroinflammation. *Curr Protein Pept Sci* 2013;14:16-20.
- 9- Sanjari Moghaddam H, Ghazi Sherbaf F, Mojtahed Zadeh M, Ashraf-Ganjouei A, Aarabi MH. Association between peripheral inflammation and DATSCAN data of the striatal nuclei in different motor subtypes of Parkinson Disease. *Front Neurol* 2018;9:234. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00234>
- 10- Akıl E, Bulut A, Kaplan İ, Özdemir HH, Arslan D, Aluçlu MU. The increase of carcinoembryonic antigen (CEA), high-sensitivity C-reactive protein, and neutrophil/lymphocyte ratio in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2015;36:423-428. <https://dx.doi.org/10.1007/s10072-014-1976-1>
- 11- Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Kritikou I, Basta M, Bixler EO. Gender differences in the association of sleep apnea and inflammation. *Brain Behav Immun* 2015;47:211-217. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.11.013>

12- Everett BG, Rosario M, McLaughlin KA, Austin SB. Sexual orientation and gender differences in markers of inflammation and immune functioning. *Ann Behav Med* 2014;47:57-70. <https://dx.doi.org/10.1007/s12160-013-9567-6>

13- Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord* 2013;28:8-13. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.25150>

Bu çalışma, 28 Nisan 2018' de 3. Akyaka Nöroloji Günleri' nde Uzm. Dr. Fatma Genç tarafından sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Perforan göz yaralanmasına ikincil travmatik kataraktlarda katarakt cerrahisi sonuçları

The results of cataract surgery in traumatic cataracts secondary to perforating eye injury

Emine Doğan, Erkan Çelik, Nilgün Özkan Aksoy, Burçin Köklü Çakır, Özlem Bursalı

Gönderilme tarihi:02.02.2019

Kabul tarihi:18.04.2019

Özet

Amaç:Perforan göz yaralanmasına ikincil travmatik katarakt gelişen olgularda katarakt cerrahisi sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2015-2018 yılları arasında perforan göz yaralanmasına ikincil travmatik katarakt nedeniyle cerrahi uygulanan olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, yaralanma nedeni, yaralanma zonu, eşlik eden hifema, fibrin reaksiyonu, iris prolapsusu, vitreus kaybı, ön ve arka kapsülün durumu, oküler travma skoru (OTS), ilk ve ikinci cerrahi arasındaki süre, yerleştirilen göz içi mercek (GİM) yeri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve ek bulgular incelendi. Katarakt cerrahisi sonrası EİDGK'ne etki eden faktörler incelendi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 41,7±22,6 yıl olan (6-71) 19 hastanın (4 kadın, 15 erkek) 19 gözü dahil edildi. Hastaların 14'ünde (%73,6) zon 1, 4'ünde (%21) zon 2, 1'inde (%5,2) zon 3 yaralanma mevcuttu. İlk başvurduklarında hastaların 4'ünde (%21) hifema, 7'sinde (%36,8) fibrin reaksiyonu, 11'inde (%57,8) iris prolapsusu, 16'sında (%84,2) lens ön kapsül hasarı, 5'inde (%26,3) vitreus kaybı mevcuttu. Hastaların başlangıç görmeleri ortalama 0,07±0,05 (p ile 0,6) idi. OTS 2,4±0,7 olarak hesaplandı. Hastaların 12'sine (%63,1) primer cerrahi onarım, 4'üne (%21) primer onarım ve lens ekstraksiyonu, 3'üne (%15,7) primer onarım, lens ekstraksiyonu ve göz içi mercek (GİM) implantasyonu yapıldı. Hastaların 14'üne (%73,6) primer onarımdan ortalama 69,1±56,6 (2-300) gün sonra lens ekstraksiyonu ve GİM implantasyonu yapıldı. 2 (%10,5) hastaya GİM implantasyonu yapılamadı. Hastaların katarakt cerrahisi sonrası 1. ay EİDGK ortalama 0,5±0,3 (0,05-0,9) düzeyinde olup; 20/40 ve üzerinde görme oranına sahip hastaların oranı %52,6 idi. Hastaların 1. ay EİDGK ile başlangıç EİDGK arasında korelasyon mevcuttu (p :0,044; r :0.467 Pearson korelasyon testi). Benzer olarak hastaların OTS ile 1. ay EİDGK arasında korelasyon mevcuttu (p :0,015; r :0,551 Pearson korelasyon testi). Hastaların 2'sinde (%10,5) antiglokomatözlerle kontrol altına alınan sekonder glokom gelişirken, 1'inde (%5,2) 1 ay içinde retina dekolmanı gelişti ve vitreoretinal cerrahi yapıldı.

Sonuç: Perforan göz yaralanmasına ikincil travmatik kataraktların görsel prognozunu; başlangıç görme düzeyi ve OTS etkilemektedir. Bu hastalarda hastanın klinik durumu yanında cerrahi planlama ve zamanlaması da önemlidir. Her olgu kendi klinik durumuna göre değerlendirilerek; yapılan en uygun cerrahi girişimle tatmin edici görsel sonuçlar alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler:Perforan göz yaralanması, travmatik katarakt, katarakt cerrahisi.

Doğan E, Çelik E, Özkan Aksoy N, Köklü Çakır B, Bursalı Ö. Perforan göz yaralanmasına ikincil travmatik kataraktlarda katarakt cerrahisi sonuçları. Pam Tıp Derg 2019;12:303-308.

Abstract

Purpose:To evaluate the results of cataract surgery in patients with traumatic cataracts secondary to perforating eye injury.

Material and Methods: In this study the data of patients who underwent cataract surgery for traumatic cataract secondary to perforating eye injury between 2015-2018 were evaluated retrospectively. Age, gender, cause and localization of trauma, presence of hyphema, fibrin reaction, iris prolapse, vitreous loss, anterior and posterior capsule status, ocular trauma score (OTS), the time of cataract surgery, intraocular lens (IOL) localization, the best corrected visual acuity (BCVA) and additional symptoms were analyzed for each case. The factors affecting BCVA after cataract surgery were analyzed.

Emine Doğan, Op. Dr. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, SAKARYA, e-posta: dremined@yahoo.com, (orcid.org/0000-0002-6505-3328). (Sorumlu yazar)

Erkan Çelik, Doç. Dr. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, SAKARYA, e- posta: drerkancelik@gmail.com (orcid.org/0000-0002-8681-7868)

Nilgün Özkan Aksoy, Op. Dr. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, SAKARYA, e- posta: nilgun_aksoy@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-1107-9546)

Burçin Köklü Çakır, Op. Dr. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, SAKARYA, e- posta: b_koklu@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-7816-0627)

Özlem Bursalı, Op. Dr. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, SAKARYA, e- posta: drozlemtas@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-8535-5799)

Results: The study included 19 eyes of 19 patients (15 men, 4 women) with a mean age of 41.7±22.6 (6-71) years. Fourteen (73.6%) patients had zone I, 4 (21%) patients had zone II, 1 (5.2%) patient had zone III injury. Four (21%) patients had hyphema, 7 (36.8%) patients had fibrin reaction, 11 (57.8%) patients had iris prolapse, 16 (84.2%) patients had anterior capsule damage, 5 (26.3%) patients had vitreous loss in initial examination. The mean initial visual acuity was 0.07±0.05 [$p(+)-0.6$] and OTS was 2.4±0.7. Primary repair was performed in 12 (63.1%) patients, primary repair and lens extraction was performed in 4 (21%) patients, primary repair, lens extraction and IOL implantation was performed in 3 (15.7%) patients. Lens extraction and IOL implantation was performed in 14 (73.6%) patients, 69.1±56.6 (2-300) days after primary reparation. IOL implantation could not be performed in 2 (10.5%) patients. Mean BCVA was 0.5±0.3 (0.05-0.9) one month after cataract surgery. 52.6% of patients achieved a final visual acuity of $\geq 20/40$. There was a correlation between initial and 1. month BCVA ($p:0.044$, $r:0.467$ Pearson correlation analyze). Similarly a correlation was found between OTS and BCVA ($p:0.015$, $r:0.551$, Pearson correlation analyze). In 2 patients (10.5%) secondary glaucoma controlled with antiglaucomatous was detected. One patient had retinal detachment within 1 month after surgery and vitreoretinal surgery was performed.

Conclusion: Initial visual acuity and OTS affects visual prognosis of traumatic cataracts secondary to perforating eye injuries. In these patients planning and timing of surgery are important as well as patients clinical condition. Satisfactory visual results are obtained with the most suitable surgical approach according to clinical condition of each patients.

Key Words: Perforating eye injury, traumatic cataract, cataract surgery.

Doğan E, Çelik E, Özkan Aksoy N, Köklü Çakır B, Bursalı Ö. The results of cataract surgery in traumatic cataracts secondary to perforating eye injury. Pam Med J 2019;12:303-308.

Giriş

Perforan göz travması en ciddi oküler travma tipi olup, ciddi görme kaybı ve iş gücü kaybına neden olan bir problemdir. Ciddi perforan göz yaralanmalarına hifema, iris prolapsusu, katarakt, iridodiyaliz gibi ön segment patolojileri ve vitreus hemorajisi, koroid rüptürü, retina dekolmanı gibi arka segment patolojileri eşlik edebilir. Perforan yaralanmalarda olguların %27-%65'inde travmatik katarakt olduğu bildirilmiştir [1] Travmatik katarakt ve eşlik eden diğer ön ve arka segment patolojileri uygulanacak olan cerrahi tekniği etkiler [2]. Bu olgularda katarakt cerrahisi sonrası görsel prognozda oküler travma tipi, eşlik eden diğer oküler doku hasarı, cerrahi teknikteki farklar gibi faktörlerin rolü vardır [1-3]. Cerrahi sonrası nihai görme, oküler travma sonrası hasarlanmış olma ihtimali yüksek olan kornea ve retinanın fonksiyonel bütünlüğüne fazlasıyla bağlıdır.

Literatürde katarakt cerrahisinin zamanlaması ve bunun görsel prognozla ilişkisi ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur [3-6]. Travmatik katarakt olgularının bir kısmında katarakt desantralize ve ilerleme eğiliminde değilse takip edilebilir. Ancak kataraktın yoğun olduğu ve ön kapsül hasarı olan olgularda katarakt cerrahisi gerekmektedir. Katarakt cerrahisi açık glob yaralanmasının tamiri sırasında (primer) veya sonraki bir zamanda (sekonder) yapılabilir. Primer cerrahi lens proteinlerinin salınımına

bağlı inflamasyonun önlenmesi, arka segment yapılarının daha iyi gözlenmesi gibi avantajlara sahipken; korneal ve/veya skleral yaranın genişliği, enfeksiyon olasılığı ve konulacak göz içi merceğin (GİM) biyometrik ölçümünün güçlüğü gibi nedenlerle her zaman mümkün olmayabilir [3, 4]. Bazı olgularda göz perforan yaralanma tamirinin ardından uygun tedavilerle daha sakin duruma getirildikten sonra en uygun cerrahi prosedür ve GİM seçimiyle sekonder cerrahi tercih edilmektedir.

Çalışmamızda perforan göz yaralanmasına eşlik eden travmatik kataraktı olan olgularda katarakt cerrahisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve hastaların görme prognozuna etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda, 2015-2018 yılları arasında perforasyona ikincil travmatik katarakt nedeniyle cerrahi uygulanan olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu'nda yer alan etik prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi ve hastanemiz etik kurulundan izin alındı. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, travma nedeni, yaralanma tipi, zonu, ilk başvuru anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), eşlik eden hifema, fibrin reaksiyonu varlığı, ön ve arka kapsülün durumu, vitre kaybı olup olmadığı, yaralanma ile katarakt cerrahisi arasındaki süre, uygulanan cerrahi teknik, yerleştirilen GİM'in yeri, katarakt

cerrahisi sonrası 1. ay EİDGK, cerrahi sonrası gelişen ek komplikasyonlar kaydedildi.

Mekanik yaralanmanın sınıflandırılmasında OTS grubunun Birmingham Göz Travma Terminolojisine dayanarak yaptığı sınıflandırma kullanıldı. Bu sınıflandırmaya dayanarak her hasta için OTS belirlendi.

Katarakt cerrahisi yaralanmanın durumuna göre perforan yaralanmanın tamiri sırasında veya sonraki bir zamanda lensektomi, ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu, fakoemülsifikasyon gibi çeşitli cerrahi yöntemlerle yapıldı. Hastalara operasyon sonrası topikal antibiyotik ve steroid tedavisi uygulandı. Hastalar operasyon sonrası 1.hafta ve 1.ayda kontrol edildi ve takiplerde Snellen eşeli ile EİDGK keskinliği, intraoküler basınç ölçüldü, biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayenesi yapıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, USA) programı ile yapıldı. 1.ay EİDGK ile başlangıç görme keskinliği ve OTS

arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması 41,7±22,6 yıl olan (6-71) 19 hastanın (4 kadın, 15 erkek) 19 gözü dahil edildi. Hastaların 14'ünde zon I (%73,6), 4'ünde (%21) zon II, 1'inde (%5,2) zon III yaralanma mevcuttu. Travmaya neden olan cisimler arasında 4 olguda (%21) dal çarpması, 4'ünde (%21) demir, 4'ünde (%21) künt travma, 2'sinde (%10,5) trafik kazası, 2'sinde (%10,5) tel, 3'ünde (%15,7) diğer cisimler (dart, dişli parçası, şemsiye) tespit edildi.

İlk başvurduklarında hastaların 4'ünde (%21) hifema, 7'sinde (%36,8) fibrin reaksiyonu, 11'inde (%57,8) iris prolapsusu, 16'sında (%84,2) lens ön kapsül hasarı, 5'inde (%26,3) vitreus kaybı mevcuttu (Tablo 1). Hastaların başlangıç görmeleri ortalama 0,07±0,05 (p+ ile 0,6) idi. OTS 2,4±0,7 olarak hesaplandı (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların genel özellikleri.

	n	%
Travma nedeni		
Dal	4	21
Demir	4	21
Künt	4	21
Trafik kazası	2	10,5
Tel	2	10,5
Diğer	3	15,7
Zon		
I	14	73,6
II	4	21
III	1	5,2
Eşlik eden ön- arka segment patolojileri		
Hifema	4	21
İris prolapsusu	11	57,8
Fibrin reaksiyon	7	36,8
Vitreus Kaybı	5	26,3
Ön kapsül Hasarı	16	84,2
Arka Kapsül Hasarı	7	36,8
Cerrahi		
Primer onarım	12	63,1
Primer onarım+ lens ekstraksiyonu	4	21
Primer onarım+ lens ekstraksiyonu +GİM İmplantasyonu	3	15,7
GİM		
Kapsül içi	8	47
Sulkus	9	52,9

GİM: Göz içi mercek

Tablo 2. Olguların genel klinik özellikleri.

	Ortalama ± SD
Yaş	41,7±22,6
Başlangıç EİDGK	0,07±0,05
OTS	2,4±0,7
Süre* (gün)	69,1±56,6
1.ay EİDGK	0,5±0,3

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, * Reperasyon ile katarakt cerrahisi arasında geçen süre.

Hastaların 12'sine (%63,1) primer cerrahi onarım, 4'üne (%21) primer onarım ve lens ekstraksiyonu, 3'üne (%15,7) primer onarım, lens ekstraksiyonu ve GİM implantasyonu yapıldı. Hastaların 14'üne (%82,3) primer onarımdan ortalama 69,1±56,6 (2-300) gün sonra lens ekstraksiyonu ve GİM implantasyonu yapıldı. Yedi hastada (%36,8) arka kapsülün bütünlüğünün bozulduğu belirlendi. Kullanılan GİM'lerin 9'u (%52,9) sulkusa, 8' i (%47) kapsül içine implante edildi. 2 hastaya GİM implantasyonu yapılamadı. Erken postoperatif komplikasyon olarak 4 hastada (%21) ön kamarada fibrin reaksiyon gelişti.

Hastaların katarakt cerrahisi sonrası 1.ay EİDGK ortalama 0,5±0,3 (0,05-0,9) idi. 1.ay kontroldeki ortalama sferik refraksiyon kusuru ortalaması 1,3±0,8 dioptri iken, ortalama astigmatizma 1,6±0,9 dioptri idi. Hastaların 1.ay EİDGK ile başlangıç EİDGK arasında korelasyon mevcuttu ($p:0,044$; $r:0,467$ Pearson korelasyon testi). Benzer olarak hastaların OTS değeri ile 1.ay EİDGK arasında korelasyon mevcuttu ($p:0,015$; $r:0,551$ Pearson korelasyon testi)

Son kontroldeki göz içi basıncı ortalama 15,8±3,6 mmHg idi ve 2 hastada (%10,5) antiglokomatözlerle kontrol altına alınan sekonder glokom gelişti. Hastaların 1'inde cerrahi sonrası 1 ay içinde gelişen retina dekolmanı nedeniyle vitreoretinal cerrahi uygulandı. Hastaların 2'sine (%10,5) katarakt cerrahisi sonrası ilk bir yıl içinde YAG lazer ile arka kapsülotomi yapıldı.

Tartışma

Travmatik katarakt olgularına sıklıkla ön ve arka segmenti de içeren patolojiler eşlik ettiğinden, bu hastalarda katarakt cerrahisi

ile görsel kazanımın sağlanması komplike bir durumdur [2, 7].

Çalışmamızda olgularımızın katarakt cerrahisi sonrası 1.ay EİDGK'si 0,5±0,3 düzeyinde olup; 20/40 ve üzerinde görme oranına sahip hastaların oranı %52,6 idi. Bu olgularda katarakt cerrahisi sonrası görsel kazanımı oküler travma tipi, eşlik eden diğer oküler doku hasarı, cerrahi teknikteki farklar gibi faktörler etkilemektedir [8, 9]. Qi ve ark 480 olgudan oluşan çalışmalarında katarakt cerrahisi sonrası 20/60 ve daha iyi görme oranına sahip olanların oranını %65,5 olarak bildirmiştir [9]. Gradin ve Yorston bu oranı %64,7, Rogers ve ark. %66,7, Shah ve ark %54,3 olarak bildirmiştir [10-12]. Ülkemizde yapılan Yeter ve Güngör'ün yaptığı 16 olgudan oluşan bir çalışmada ortalama 1.ay EİDGK 0,49; 20/40 ve üzerinde görme oranına sahip olanların oranı ise %57 olarak bildirilmiştir [13]. Literatürde farklı sonuçlar çıkmasının nedeni çalışma gruplarında hasta sayılarının, oküler travma tipi ve cerrahinin ve eşlik eden diğer oküler dokuların hasarının farklı olmasına bağlı olabilir.

Katarakt cerrahisi sonrası görme düzeyi artmayan hastalarda korneada yer alan skara bağlı irregüler astigmatizma, eşlik eden retinal skar veya epiretinal membran gibi patolojiler bildirilmiştir [4].

Perforan göz travmalarında oküler travmanın tipi ve yeri de sonuç görme keskinliğini etkilemektedir. Açık glob yaralanmalarında görsel sonuç kapalı glob yaralanmalarına göre daha iyi bulunmuştur. Shah ve ark açık glob yaralanması olan olguların %48'inde, kapalı glob yaralanması olanların %29'unda 20/60 ve daha iyi görme olduğunu bildirmiştir [14]. Brar ve ark benzer olarak açık glob yaralanması olan olguların %86,4'ünde, kapalı

glob yaralanması olanların %38,8'inde 20/40 ve daha iyi görme olduğunu bildirmiştir [8]. Oküler travmanın yeri değerlendirildiğinde; zon 1 yaralanmalarda görsel sonucun, zon 2 ve zon 3 yaralanmalara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir [9]. Çalışmamızda hastaların çoğunda zon 1 yaralanma olduğundan; hastaları bu açıdan karşılaştırmak mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda olgularımızın sonuç görme keskinliği başlangıç görme keskinliği ve OTS ile korele idi. Benzer olarak Shah ve ark. ve Zhu ve ark pediatrik travmatik katarakt olgularında OTS değeri ile sonuç görme keskinliğinin korele olduğunu bildirmiştir. [15, 16]. Qi ve ark. erişkin travmatik katarakt olgularını inceledikleri çalışmalarında OTS'nin bu olguların uzun süreli takibinde sonuç görme keskinliğini belirlemede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bildirmiştir [9].

Travmatik katarakt olgularında katarakt cerrahisi açık glob yaralanmasının tamiri sırasında veya sonraki bir zamanda yapılabilir. Lensektomi, ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu, fakoemülsifikasyon gibi çeşitli cerrahiler yapılabilir. Bu olguların çoğunda ön ve/veya arka kapsül bütünlüğü bozulduğu için cerrahi komplikasyon riski artmaktadır. Ayrıca cerrahi sırasında vitreus kaybı ve lens partiküllerinin vitreus ile teması olabileceğinden; arka segmente müdahale edilebilecek şekilde multidisipliner bir cerrahi yaklaşımla davranılması uygun olacaktır [7, 17].

Bu olgularda, primer ve sekonder cerrahinin birbirleri üzerindeki üstünlüğü olgudan olguya değişiklik göstermektedir. Primer cerrahi görsel rehabilitasyon sürecini hızlandırma gibi üstünlüğe sahip olmakla birlikte, yara yerinin genişliği, net görüntünün sağlanamaması ve GİM ölçümünde güçlük gibi nedenlerle her olguda yapılamamaktadır [1, 3]. Ayrıca bazı yayınlarda enfeksiyon, inflamasyon, göz içi basıncında yükselme gibi risklerin primer cerrahi ile arttığı bildirilmiştir [18, 19]. Bunun yanısıra literatürde primer cerrahi ile iyi görsel sonuçların alındığını bildiren yayınlar da vardır [5, 6]. Rubsamen ve ark zon I yaralanması olan ve primer cerrahi yapılan olguların %64'ünde 20/40 ve daha iyi görme olduğunu bildirmiştir [6]. Sen ve ark pediatrik travmatik katarakt olgularında primer ve sekonder cerrahiyi karşılaştırdıkları 139 olguluk yayınlarında; iki grupta görsel sonuçların benzer olduğunu ve birbirlerine belirgin bir

üstünlüğü olmadığını bildirmiştir [3]. Benzer olarak Tabatabaei ve arkadaşları da primer ve sekonder cerrahi arasında görsel sonuçlar, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından belirgin bir fark olmadığını bildirmiştir [1]. Çalışmamızda yara yerinin genişliği ve net görüntü sağlanamaması gibi nedenlerle sadece 3 olguda primer cerrahi uygulanmış olup; hastaları bu açıdan karşılaştırmak mümkün olmamıştır.

Literatürde travmatik katarakt olgularına GİM implantasyonu oranı %81-94 arasındadır [2, 9, 13]. Bizim çalışmamızda bu oran %89,4'tür. 2 olguda travmaya ikincil santral korneal skar nedeniyle GİM konulamamıştır. Kapsülün destek durumuna göre GİM tercih edilmiş olup; kullanılan GİM'lerin 9'u (%52,9) sulkusa, 8'i (%47) kapsül içine implante edilmiştir. Kapsül desteği olmayan olgularda skleral fiksasyon GİM, iris fikse veya ön kamara GİM kullanılabilir.

Cerrahi sonuçlar çok iyi olsa bile uzun dönemde endoftalmi, glokom, retina dekolmanı gibi çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Brar ve ark oküler travma sonrası postoperatif komplikasyonların cerrahi sonrası görmeyi etkileyen en önemli faktör olduğunu bildirmiştir [8]. Olgularımızın 2'sinde (%10,5) antiglokomatözlerle kontrol altına alınan sekonder glokom gelişmiştir. Glokom bu olgularda açı resesyona, iris travmasına, lens luksasyonuna bağlı olarak veya sekonder olarak ortaya çıkabilir. Genellikle ilk 6 ay içinde ortaya çıkmaktadır ve zon II yaralanma, penetran keratoplasti ve vitreus hemorajisi glokom riskini artırmaktadır [20]. Olgularımızın 1'inde 1 ay içinde gelişen retina dekolmanı nedeniyle vitreoretinal cerrahi uygulanmıştır. Retina dekolmanı bu olguların %15-32'sinde görülebilir ve göz içi yabancı cisim varlığı, özellikle genç olgularda gözlenebilen proliferatif vitreoretinopati riski artırır [21].

Sonuç olarak perforan göz yaralanmasına ikincil travmatik katarakt olgularının görsel prognozunda başlangıç görme düzeyi ve OTS önemlidir. Bu olguların cerrahisinde en iyi görsel sonucun alınması için her olgu kendi şartları içinde özel olarak değerlendirilmeli ve hastanın klinik durumuna en uygun cerrahi planlama ve zamanlama yapılmalıdır. Uygun cerrahi girişim ve takiple iyi görsel sonuçlar alınabilmektedir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Tabatabaei SA, Rajabi MB, Tabatabaei SM, Soleimani M, Rahimi F, Yaseri M. Early versus late traumatic cataract surgery and intraocular lens implantation. *Eye* 2017;31:1199-1204. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.57>
2. Shah M, Shah S, Shah S, Prasad V, Parikh A. Visual recovery and predictors of visual prognosis after managing traumatic cataracts in 555 patients. *Indian J Ophthalmol* 2011;59:217-222. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.81043>
3. Sen P, Shah C, Sen A, Jain E, Mohan A. Primary versus secondary intraocular lens implantation in traumatic cataract after open-globe injury in pediatric patients. *J Cataract Refract Surg* 2018;44:1446-1453. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.07.061>
4. Chuang LH, Lai CC. Secondary intraocular lens implantation of traumatic cataract in open-globe injury. *Can J Ophthalmol* 2005;40:454-459.
5. Moisseiev J, Segev F, Harizman N, Arazi T, Rotenstreich Y, Assia EI. Primary cataract extraction and intraocular lens implantation in penetrating ocular trauma. *Ophthalmology* 2001;108:1099-1103.
6. Rubsamen PE, Irvine WD, McCuen BW, Smiddy WE, Bowman CB. Primary intraocular lens implantation in the setting of penetrating ocular trauma. *Ophthalmology* 1995;102:101-107.
7. Caciula D, Gavriş M, Tamaşoi I. Penetrating corneal wound with traumatic cataract and intraocular foreign body-case report. *Rom J Ophthalmol* 2017;61:54-59.
8. Brar GS, Ram J, Pandav SS, Reddy GS, Singh U, Gupta A. Postoperative complications and visual results in unocular pediatric traumatic cataract. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001;32:233-238.
9. Qi Y, Zhang YF, Zhu Y, Wan MG, Du SS, Yue ZZ. Prognostic Factors for Visual Outcome in Traumatic Cataract Patients. *J Ophthalmol* 2016;2016:1748583. <https://doi.org/10.1155/2016/1748583>
10. Gradin D, Yorston D. Intraocular lens implantation for traumatic cataract in children in East Africa. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:2017-2025.
11. Rogers G, Mustak H, Hann M, Steven D, Cook C. Sutured posterior chamber intraocular lenses for traumatic cataract in Africa. *J Cataract Refract Surg* 2014;40:1097-1101. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.01.031>
12. Shah MA, Shah SM, Shah SB, et al. Comparative study of final visual outcome between open- and closed-globe injuries following surgical treatment of traumatic cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1775-1781. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1732-7>
13. Yeter V, Güngör İ. Visual outcomes and timing of surgery on traumatic cataract cases. *J Exp Clin Med* 2012;29:93-96.
14. Shah MA, Shah SM, Gosai SR, et al. Comparative study of visual outcome between open- and closed-globe injuries following surgical treatment of traumatic cataract in children. *Eur J Ophthalmol* 2018;28:406-411. <https://doi.org/10.1177/1120672117747021>
15. Shah MA, Shah SM, Applewar A, Patel C, Patel K. Ocular Trauma Score as a predictor of final visual outcomes in traumatic cataract cases in pediatric patients. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:959-965. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.12.032>
16. Zhu L, Wu Z, Dong F et al. Two kinds of ocular trauma score for paediatric traumatic cataract in penetrating eye injuries. *Injury* 2015;46:1828-1833. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.04.024>
17. Kuhn F. Traumatic cataract: what, when, how. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1221-1223. <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1387-9>
18. Lamkin JC, Azar DT, Mead MD, Volpe NJ. Simultaneous corneal laceration repair, cataract removal, and posterior chamber intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1992;113:626-631.
19. Andreoli CM, Andreoli MT, Kloek CE, Ahuero AE, Vavvas D, Durand ML. Low rate of endophthalmitis in a large series of open globe injuries. *Am J Ophthalmol* 2009;147:601-608. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.10.023>
20. Bojikian KD, Stein AL, Slabaugh MA, Chen PP. Incidence and risk factors for traumatic intraocular pressure elevation and traumatic glaucoma after open-globe injury. *Eye* 2015;29:1579-1584. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.173>
21. Mahapatra SK, Rao NG. Visual outcome of pars plana vitrectomy with intraocular foreign body removal through sclerocorneal tunnel and sulcus-fixated intraocular lens implantation as a single procedure, in cases of metallic intraocular foreign body with traumatic cataract. *Indian J Ophthalmol* 2010;58:115-118. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.60077>

Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'nun 03.01.2019 tarih ve E.69 sayısı ile onay verilmiştir.

İkinci basamak bir acil serviste trombolitik tedavi deneyimi

Thrombolytic therapy experience in a secondary care emergency department

Mehmet Ali Aslaner, Necmi Baykan

Gönderilme tarihi:21.01.2019

Kabul tarihi:18.04.2019

Özet

Amaç: Trombolitik tedavi, ülkemizde üniversite ve eğitim-araştırma hastanelerinde sıklıkla uygulanmakta ve kullanım oranları daha net olarak tanımlanmış olmasına rağmen, ulusal literatürde ikinci basamak acil servis kullanım oranları bilinmemektedir. Bu çalışma ile ülkemizde eksik olan, ikinci basamağa ait yeni bir veri seti oluşturmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 2016-2018 yılları arasında geriye dönük olarak, Nevşehir ilinin en büyük hastanesinin ikinci basamak acil servisinde gerçekleştirildi. Veri seti; demografik özelliklerin yanı sıra, tanılar, kullanılan etken madde, komplikasyon durumu ve 3 aylık mortalite olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışma periyodu boyunca 57 hastaya trombolitik tedavi verildi. Hastaların ortanca yaşı 68 (IQR 54-79) ve erkek cinsiyet oranı %70,2 idi. Tüm çalışma boyunca trombolitik tedavi kullanım sıklığı 1,8/10.000 acil servis başvurusu olarak saptandı. Trombolitik tedavi uygulanan tanılar içerisinde; iskemik inme %50,9 oranında, akut miyokard enfarktüsü %29,8, arrest etiolojisi %10,5 ve pulmoner tromboemboli %8,8 oranındaydı. Kullanılan ajanlardan alteplaz %75,4 oranında ve tenekteplaz %24,6 oranında uygulandı. Tedavi uygulanan tüm hastaların 3 aylık mortalite oranı %57,9' idi.

Sonuç: Çalışmada, trombolitik tedavi uygulamasının daha sıklıkla iskemik inme hastalarında uygulandığı görüldü. Alteplaz, geniş endikasyon spektrumu nedeniyle en sık kullanılan trombolitik ajandı. Çalışma sonucunda trombolitik kullanımının, özellikle ikinci basamak acil servislerde oldukça düşük oranda olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, trombolitik tedavi, alteplaz, tenekteplaz.

Aslaner MA, Baykan N. İkinci basamak bir acil serviste trombolitik tedavi deneyimi. Pam Tıp Derg 2019;12:309-314.

Abstract

Purpose: Although thrombolytic therapy is frequently used and the usage rates are well defined in university and education-research hospitals in our country, secondary care emergency departments (ED) utilization rates in national literature are not known. With this study, it was aimed to create a new data set which is insufficient in our country.

Materials and Methods: The study was carried out retrospectively between 2016 and 2018 in the secondary care ED of the biggest hospital of Nevşehir province. Data set were included diagnoses, active substance, complication status and 3-months mortality in addition to demographic characteristics.

Results: During the study period, 57 patients received thrombolytic therapy. The median age of the patients was 68 (IQR 54-79) and the male gender ratio was 70.2%. The frequency of thrombolytic therapy was 1.8/10.000 in all ED visits. Of all diagnoses; the incidence of ischemic stroke was 50.9%, acute myocardial infarction was 29.8%, arrest etiology was 10.5% and pulmonary thromboembolism was 8.8%. Alteplase was used in 75.4% of the cases and tenecteplase was used in 24.6%. The mortality rate was 57.9% in all patients.

Conclusion: Thrombolytic therapy was more frequently performed in patients with ischemic stroke. Alteplase was the most commonly used thrombolytic agent because of its wide spectrum of indications. It was thought that thrombolytic usage is very low in the secondary care emergency departments.

Key Words: Emergency department, thrombolytic therapy, alteplase, tenecteplase.

Aslaner MA, Baykan N. Thrombolytic therapy experience in an secondary care emergency department. Pam Med J 2019;12:309-314.

Giriş

Acil hekimleri çoğu zaman vasküler aciller ile ilk karşılaşan hekim grubudur. Bu hastalıklar içerisinde tartışmasız en önemlileri akut miyokardiyal enfarktüs (AMI), iskemik inme (SVO) ve pulmoner tromboembolidir (PTE). Fibrinolitik ajanları ve tedavilerini, hatta endikasyon ve kontrendikasyonlarını, bilmek acil tıp hekimleri için çok önemlidir. Fibrinolitik tedavinin faydalı olduğu, morbidite ve mortalite riskini azaltırken kesin tedaviye köprü görevi görebileceği gösterilmiştir. Buna rağmen fibrinolitik tedavi az kullanılmaktadır ve sıklıkla optimum süreden daha geç verilmektedir. Fibrinolitiklerin amacı, ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden hasara yol açabilecek kan pıhtılarını çözmektir. Tedavinin yararı, kan akışının erken geri kazanılmasıyla doku beslenmesinin en üst düzeye çıkarılması ve böylece hem erken hem de uzun süreli sağ kalımı arttırması ile ilgilidir [1].

Fibrin, pıhtı oluşumunda en önemli mekanizmalardan biridir. Oluşan fibrin yapısı içerisinde bulunan plazminojen, trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar tarafından plazmine dönüştürülür. Plazmindefibrinağını parçalayarak damar içerisinde tekrar akım oluşmasını sağlar. Fibrinolitik ajanlardan, alteplaz (rekombinant doku plazminojen aktivatörü; rt-PA) en sık kullanılan fibrine özgü ilaçtır ve ülkemizde 2006 yılında onay almıştır. Diğer fibrine özgü ilaçlar ise reteplaz ve tenekteplazdır [2, 3].

Trombolitik tedavi, mekanik trombektomi gibi tedavi seçenekleri olmadığında, iskemik inmede tek tedavi seçeneği olabilmektedir. Buna rağmen tüm iskemik inme hastalarının %20'si bu tedaviyi alması beklenirken sadece %1 ila %7'si bu tedaviyi alabilmektedir [4]. Bu oran ülkemizde net değildir fakat üçüncü basamak hastanelerde bu oranın devlet hastanelerine göre daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir [5]. AMI'de ise kapı-balon süresinin 120 dakikaya kadar uzatılması ve artık birçok merkezde anjiyografi yapılabilmesi nedeniyle trombolitik kullanımı oldukça azalmıştır ve daha sıklıkla üst merkeze sevk eden kurumlarda uygulanmaktadır [6,7]. Yine de AMI ile hastaneye yatırılan hastaların ancak %50'sinin fibrinolitik tedavi için uygun olduğu belirtilmektedir [8]. Yine PTE tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unun trombolitik tedaviye ihtiyaç duyduğu belirtilmektedir [9].

Trombolitik kullanımı ile ilgili ulusal veriler ülkemizde neredeyse tamamen üniversite ve eğitim-araştırma hastanelerinden bildirilmektedir ve ikinci basamakta trombolitik kullanımı ile yeterli veri yoktur. Yayımlanan yazılar ise hastalığa spesifik tedavilerden ve olgu sunumlarında oluşmaktadır. Biz bu yazımızda, hastanemizde ilk kullanıma başladığı tarihten itibaren kullanılan tüm trombolitik tedavileri ve kullanıldıkları durumları belirlemek istedik. Ayrıca komplikasyon durumları ve hastaların 3 aylık mortalite durumlarını da kayıt altına almayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışma, Ekim 2016-Temmuz 2018 yılları arasında Nevşehir Devlet Hastanesi acil servisinde retrospektif olarak yapıldı. Bu dönemden önce ise kayıtlarda herhangi bir trombolitik tedavi girişi bulunamadı. Acil servis, Nevşehir ili içerisindeki en büyük ve en çok hasta kabulü yapan ikinci basamak bir klinik niteliğinde olup, çalışma periyodu boyunca 311,349 erişkin (≥ 18 yaş) hasta başvurusunu karşıladı (Ekim-Aralık 2016 döneminde 36,327; Ocak-Aralık 2017 döneminde 172,772; Ocak-Temmuz 2018 döneminde 102,250 başvuru). Hasta verileri hem trombolitik kayıt defterinden hem de hastane elektronik kayıt sisteminden elde edildi. Kullanılacak veriler, yaş, cinsiyet, başvuru tarih ve saati, özgeçmiş, tanı, kullanılan etken madde, komplikasyon durumu ve 3 aylık mortalite olarak belirlendi. Dışlama kriterleri, eksik ve kayıp veri olarak belirlendi.

Hastanemizde mevcutta bulunan trombolitik ilaçlar Alteplaz (Actilyse®) ve Tenekteplaz (Metalyse®), acil serviste de bulunmakta ve uygun hastalarda kullanılmaktadır. Klinik kullanım acil tıp uzmanı kararı ile veya ilgili branşın önerisi (göğüs hastalıkları, kardiyoloji, nöroloji) ile olmaktadır. Çalışma için etik kurul onamı Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi'nden 10.09.2018 tarihinde 2018.10.120 karar numarası ile alınmıştır.

Veri Analizi

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics for Windows, Versiyon 21 (Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc® Versiyon 15,8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli veriler ortanca ve çeyrek aralıklar (IQR) olarak belirtildi. Kategorik veriler frekans ve yüzdeler olarak belirtildi. İki grup

arasındaki normallik analizi Shapiro-Wilk analizi ile yapıldı. Sürekli veriler içeren ikili gruplar arasındaki fark Mann-Whitney testi ile bakıldı. Kategorik veriler Pearson's χ^2 veya Fisher's exact testi ile karşılaştırıldı. Kritik α değeri, 05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma periyodu boyunca 57 hastaya trombolitik tedavi verildi. Hastaların ortanca yaşı 68 (IQR 54-79) ve erkek cinsiyet oranı %70,2 idi. Olguların %17,5'ine (n=10) 2016 döneminde içerisinde, %43,9'una (n=25) 2017 ve %38,6'sına (n=22) 2018 döneminde tedavi uygulandı. Tüm çalışma boyunca trombolitik tedavi kullanım sıklığı 1,8/10.000 başvuruydu; 2016 döneminde 2,8/10.000, 2017 döneminde 1,4/10.000 ve 2018 döneminde 2,2/10.000 başvuru oranındaydı. Tüm hastaların %56,1'i 08:00-16:00 saatleri arasında, %40,4'ü 16:00-24:00 saatleri arasında ve %3,5'i 24:00-08:00 saatleri arasında acil servise başvurdu. Hastaların komorbiditelerine bakıldığında hipertansiyon %43,9 oranında, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği %26,3, diabetes mellitus %19,3, kronik obstruktif akciğer hastalığı %14, atriyal fibrilasyon %12,3, kronik böbrek hastalığı %5,3 ve serebrovasküler hastalık öyküsü %3,5 oranında saptandı. Hiçbir hastada malignite öyküsü saptanmadı.

Trombolitik tedavi uygulanan tanılar içerisinde; SVO %50,9 oranında saptandı, AMI %29,8, arrest etiyojisi (kardiyopulmoner resüsitasyon [KPR] sırasında verilen) %10,5 ve PTE %8,8 oranındaydı (Tablo1). Arrest etiyojisi tanısı, yüksek klinik şüphe üzerine acil hekiminin KPR sırasında kendi kararı veya uygun kliniğin önerisi ile trombolitik tedavi uyguladığı durumlardan oluşmaktaydı. Tedaviler arasında alteplaz %75,4 oranında ve tenekteplaz %24,6 oranında uygulandığı görüldü. Hastaların %82,5'inde (n=47) tedavi sonrası herhangi bir komplikasyon saptanmamışken, %3,5'inde (n=2) kranial kanama, %1,8'inde (n=1) dış eti kanaması gelişti. Hastaların %12,3'ü tedavi sürecinde arrest gelişip kaybedildiği için komplikasyon takibi yapılamadı. Tedavi uygulanan tüm hastaların 3 aylık mortalite oranı %57,9 idi.

Alteplaz uygulanan hastaların tanıları arasında (n=43); SVO %67,4 oranında, AMI %9,3, PTE %9,3 ve arrest etiyojisi %14 oranında saptandı (Tablo 1). Hastaların %76,7'sinde tedavi ilişkili komplikasyon saptanmamışken, %4,7 oranında kranial kanama, %2,3 oranında dış eti kanaması geliştiği görüldü. Hastaların %16,3'ünde komplikasyon takibi yapılamadı. Hastaların 3 aylık mortalite oranı %53,5 olarak izlendi. Mortalite gelişen bu hastaların dörtte birinde tedavi KPR sırasında verildi ve tanı netleştirilemedi. Mortalite izlenmeyen hastaların hiçbirinde ayrıca komplikasyon izlenmedi (Tablo 2).

Tenekteplaz uygulanan hastalarda ise (n=14); AMI %92,9 (n=13) oranında izlenirken PTE %7,1 (n=1) oranındaydı (Tablo 1). Tedavi ilişkili komplikasyon hiçbir hastada izlenmedi. Hastaların 24 saatlik mortalite oranı %50 iken, 3 aylık mortalite oranı %71,4 olarak saptandı.

Tartışma

İskemik inme, akut miyokard enfarktüsü ve pulmoner embolizm, acil olarak tedavi edilmediğinde ciddi organ yetmezliği ve ölüme neden olabilecek durumlardır. Bunun sebebi ise sıklıkla akut tromboembolinin neden olduğu organlardaki yetersiz kan akımı ve oksijenizasyon eksikliğidir. Trombolitik uygulaması, bu blokajı geri çevirerek doku hasarını sınırlar ve hastanın kliniğine fayda sağlar [4]. Trombolitik tedavi, mekanik trombektomi gibi tedavi seçenekleri olmadığında, iskemik inmede tek tedavi seçeneği olabilmektedir. Buna rağmen tüm iskemik inme hastalarının %20'si bu tedaviyi alması beklenirken sadece %1 ila %7'si bu tedaviyi alabilmektedir [5]. Bu oran ülkemizde net değildir fakat üçüncü basamak hastanelerde bu oranın devlet hastanelerine göre daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir [6]. AMI'de ise kapı-balon süresinin 120 dakikaya kadar uzatılması ve artık birçok merkezde anjiyografi yapılabilmesi nedeniyle trombolitik kullanımı oldukça azalmıştır ve daha sıklıkla üst merkeze sevk eden kurumlarda uygulanmaktadır [7, 8]. Yine de AMI ile hastaneye yatırılan hastaların ancak %50'sinin fibrinolitik tedavi için uygun olduğu belirtilmektedir [9]. Yine PTE tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unun trombolitik tedaviye ihtiyaç duyduğu belirtilmektedir [10].

Tablo 1. Trombolitik tedavi uygulanan hastaların demografik özellikleri.

	Total n=57	Alteplaz n=43	Tenekteplaz n=14
Tanımlar, n (%)			
SVO	29 (%50,9)	29 (%67,4)	0 (0)
AMI	17 (%29,8)	4 (%9,3)	13 (%92,9)
PTE	5 (%8,8)	4 (%9,3)	1 (%7,1)
Arrest etiolojisi	6 (%10,5)	6 (%14)	0 (0)
Komplikasyon, n (%)			
Var	3 (%5,2)	3 (%7)	0 (0)
Yok	47 (%82,5)	33 (%76,7)	14 (%100)
Bilinmiyor	7 (%12,3)	7 (%16,3)	0 (0)
3 aylık mortalite, n (%)			
Var	33 (%57,9)	23 (%53,5)	10 (%71,4)

AMI, akut miyokard enfarktüsü; SVO, akut iskemik inme; PTE, pulmoner tromboemboli

Tablo 2. Alteplaz uygulanan hastalarda 90 günlük mortalite sonuçlarının analizi.

	90 günlük mortalite (+) n=23	90 günlük mortalite (-) n=20	p
Yaş medyan (IQR)	70 (54-79)	72 (60-78)	0,874
Erkek cinsiyet, n (%)	13 (%56,5)	15 (%75)	0,205
Tanı, n (%)			
SVO	11 (%47,8)	18 (%90)	
PTE	3 (%13)	1 (%5)	
AMI	3 (%13)	1 (%5)	0,023
Arrest etiolojisi	6 (%26,1)	0 (%0)	
Komplikasyon, n(%)			
Yok	13 (%56,5)	20 (%100)	
Var	3 (%13)	0 (%0)	0,003
Bilinmiyor	7 (%30,4)	0 (%0)	

AMI, akut miyokard enfarktüsü; SVO, akut iskemik inme; PTE, pulmoner tromboemboli

Çalışmamızda trombolitik tedavi uygulama oranı 1,8/10.000 acil başvurusu olarak görüldü. Bu oran 2016 döneminde 2,8/10.000, 2017 döneminde 1,4/10.000 ve 2018 döneminde 2,2/10.000 oranındaydı. Yıllara göre bu oranın değişiminin, hastanemizdeki sürekli değişen branş hekimlerinin tutumu, yoğun bakım ünitelerinin sıklıkla dolu olması ve bu hastaların başka merkeze sevk olması nedeniyle tedavinin farklı sıklıklarda kullanılmasıyla ilgili olabilir. Konu ile ilgili literatürde ise yeterli veri bulunamamıştır.

Trombolitik tedavi uygulanan tanımlar içerisinde en sık SVO (%50,9) tanısı olduğu

görüldü. Diğer tanımlar AMI (%29,8), arrest etiolojisi (KPR sırasında) (%10,5) ve PTE' idi (%8,8). Ülkemizde en sık ölüm sebeplerinden biri iskemik kalp hastalıkları sonrasında ise stroke hastaları gelmektedir. Fakat akut tedavi sürecinde trombolitik tedavi iskemik inmede neredeyse birçok merkezde tek tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. AMI'de ise anjiyografi uygun koşullarda ilk tedavi seçeneğidir. Hastanemizde de Temmuz 2016 tarihinden itibaren anjiyografi işlemi yapılmaktadır. Bu sebeplerle çalışmamızda SVO en çok trombolitik tedavi uygulanan hastalık grubunu oluşturmaktadır.

Alteplaz, hastanemizde aktif olarak kullanılan iki farklı trombolitik ajandan en sık kullanılanıydı. Bunun sebebi olarak ise daha fazla endikasyonu olmasına bağlandı [11]. Bu tanıların arasında SVO tanı oranının %67'lere kadar çıktığı görüldü. AMI ve PTE her ikisinin oranı yaklaşık %10 civarındaydı. Yüksek klinik şüphe üzerine (AMI veya PTE) KPR sırasında alteplaz uygulanan hastaların oranı yaklaşık %15 idi. Böttiger ve ark. yaptığı ileriye dönük gözlemsel bir çalışmada kardiyak nedenli arrest olgularında alteplaz ve heparin uygulamasının güvenli ve hasta sonuçlarını düzeltebileceği sonucuna varılmış [12]. Fakat güncel çalışma sonuçları hala tartışmalıdır [13, 14]. Bizim çalışmamızda *arrest etiyojisi* tanılı hastalar kaybedildiği ve tanıları netleşmediği için bu tanı grubunu oluşturmaktadır. Diğer hasta gruplarındaki KPR uygulaması çalışma amacı farklı olduğu için değerlendirilmemiştir.

Stroke hastalarında, rt-PA (alteplaz) uygulaması sonrası semptomatik intrakranial hemoraji sıklığı %6 civarındadır. PTE hastalarında ise trombolitik sonrası hemorajik komplikasyon oranı %9 civarındadır [15]. Bizim çalışmamızda kanama komplikasyonu alteplaz uygulaması sonrası %7 olarak karşımıza çıktı. Yine de hastaların yaklaşık %15'inde exitus geliştiği için komplikasyon takibi yapılamadı.

Tenekteplaz, alteplazdan daha uzun yarı ömürlü ve daha fazla fibrin spesifik üçüncü jenerasyon bir trombolitik ajandır. Tek doz uygulaması nedeniyle AMI'de daha fazla tercih sebebidir. İntrakranial hemoraji riski alteplaz ile benzer fakat diğer kanama komplikasyonları daha azdır [16, 17]. Çalışmamızda hastanemizde anjio ünitesi olması nedeniyle tenekteplaz kullanım oranı oldukça düşük saptanmıştır. Kullanıldığı durumlardan birincisi; anjio ünitesi ilk açıldığı dönemde gece saatlerinde anjio yapılamamasıydı ve bu hastalar trombolitik tedavi ihtiyacı duyabiliyordu. Diğer bir durum ise eğer hasta anjio ünitesine çıkamayacak kadar instabil durumda ise bu tedavi seçeneğine geçilmesiydi. Bu hastaların büyük bir kısmını da göğüs ağrısı ile acil servise başvurduğu anda ventriküler fibrilasyon veya kısa süreli arrest gelişen hastalar oluşturmaktadır. Bu nedenle tenekteplaz uygulanan hastaların yarısında 24 saat içerisinde mortalite gelişmiştir. Çalışmamızda bir PTE olgusuna tenekteplaz uygulandığı görülmüştür. Literatürde PTE

vakalarında tenekteplaz uygulamasına dair birçok olgu ve çalışma rapor edilmiştir [18, 19]. Fakat halen konu tartışmalıdır.

Çalışmanın en büyük kısıtlılığı, verilerin geriye yönelik olarak hastane kayıt sisteminin alınmasıydı. Ayrıca hastalara girilen tanıların veya konsültasyon notlarının eksik olduğu görüldü. İkinci basamak acillerde hasta yükünün çok fazla olması bu tür nedenlere sebebiyet verebilmektedir.

Sonuç olarak, ikinci basamak acil servislere trombolitik tedavi uygulaması hakkında ulusal ölçekte yayınlanmış yeterli veri seti yoktur. Bu çalışma ile yaklaşık iki çalışma yılı sürecinde 57 hastaya bu tedavinin verildiği saptandı. Bu hastaların yarısı, il sınırlarımız içerisinde trombolitik ajanlar ile tek tedavi seçeneği olan SVO tanılı hastalardı. En sık kullanılan ajan ise, endikasyonu fazla olması nedeniyle, alteplazdı. Kılavuzlara uygun tedavi verilebilmesi açısından ve kritik hastalarda ülke genelinde standardizasyon oluşturulması açısından ikinci basamak hastanelerde de bu tedavilerin yapılabilmesi ve hatta hekimlerin cesaretlendirilmesi uygun olacaktır.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Rivera-Bou WL, Chersich A. The role of fibrinolytic therapy in the emergency department. *Bol Asoc Med P R* 2016;108:61-64.
2. Hasanoğlu C. Trombolitik tedavi: kime, ne zaman, nasıl. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015; 3:34-44. <https://dx.doi.org/10.5152/gghs.2015.035>
3. Kunt R. Treatment with intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke through the perspective of a state hospital. *Türk Beyin Damar Hast Derg* 2016;22:91-99. <https://dx.doi.org/10.5505/tbdhd.2016.47550>
4. Johnson M, Bakas T. A review of barriers to thrombolytic therapy: implications for nursing care in the emergency department. *J Neurosci Nurs* 2010;42:88-94.
5. Johnson M, Bakas T. A review of barriers to thrombolytic therapy: implications for nursing care in the emergency department. *J Neurosci Nurs* 2010;42:88-94. <https://dx.doi.org/10.1097/JNN.0b013e3181ce5a48>
6. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Özdemir AÖ, Gürkaş E, Necioğlu Örken D, Öztürk Ş. Intravenous thrombolytic therapy in acute stroke: Problems and solutions. *Turk J Neurol* 2017;23:162-175. <https://dx.doi.org/10.4274/tnd.71084>

7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
8. Karaarslan S, Alihanoglu YI, Yildiz BS, et al. Appropriateness of the current guidelines on reperfusion treatment for patients applying to our hospital with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012;40:493-498. <https://dx.doi.org/10.5543/TKDA.2012.68047>.
9. Beton O, Zorlu A. Yoğun bakımda fibrinolitik tedavi. *Türkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics* 2016;9:42-50.
10. Erkan L, Fındık S, Öztürk A, Akan H, Başoğlu T, Doru F. Masif pulmoner tromboembolide trombolitik tedavi. *Solunum Hastalıkları* 2002;13:163-171.
11. Thrombolytic Therapy. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/811234-overview>. Accessed December 8, 2018.
12. Bottiger BW, Bode C, Kern S, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357:1583-1585. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04726-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04726-7)
13. Böttiger BW, Arntz H-R, Chamberlain DA, et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008;359:2651-2662. <https://dx.doi.org/10.1186/cc8906>
14. Spohr F, Arntz HR, Bluhmki E, et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur J Clin Invest* 2005;35:315-323. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01491.x>
15. Abraham P, Arroyo DA, Giraud R, Bounameaux H, Bendjelid K. Understanding haemorrhagic risk following thrombolytic therapy in patients with intermediate-risk and high-risk pulmonary embolism: a hypothesis paper. *Open Heart* 2018;5:e000735. <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2017-000735>
16. Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. *Clin Ther* 2001;23:982-997. discussion 1. [https://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80086-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80086-2)
17. Melandri G, Vagnarelli F, Calabrese D, Semprini F, Nanni S, Branzi A. Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:249-256.
18. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:459-468. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.12521>
19. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:101-105. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-006-9018-3>

Bu çalışmanın etik kurul izni Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi'nden 10.09.2018 tarihinde 2018.10.120 karar numarası ile alınmıştır.

Comparison of traction table and supine position without traction in double axis femoral nailing of intertrochanteric fracture

İntertrokanterik kırıklarda çift eksenli femoral çivilemede traksiyon masası ve traksiyonsuz supin pozisyonunun karşılaştırılması

Ali Çağdaş Yörükoğlu, Ahmet Nadir Aydemir, Mehmet Yücens, Özgür Yiğiter, Ahmet Esat Kiter, Nusret Ök

Gönderilme tarihi:08.02.2019

Kabul tarihi:26.02.2019

Abstract

Purpose: The aim of this study was to compare the traction table and supine position without traction table in double axis femoral nailing of intertrochanteric fractures in terms of reduction quality and complication rates.

Material and Method: Sixty-three patients with a mean age of 68.54±16.42 (29-97) were retrospectively analyzed. 42 patients were operated without the traction table, 21 patients were operated with the traction table. Collodiaphyseal angles and Baumgartner reduction criteria were used for radiologic evaluation. The union time of the fractures, complications, and nonunion cases were assessed.

Results: The restoration of collodiaphyseal angle was better in the group using the traction table, the reduction quality could not be restored well in the group without the traction table ($p<0.05$). The mean union time was calculated as 3.2±2.2 months in patients operated with the traction table while in patients who were operated without a traction table was calculated as 4.26±2.23 months ($p>0.05$). Cut-out and nonunion complications were more common in the group operated without traction table. Increasing difference of the collodiaphyseal angle was found to be correlated with the complication rates and union time.

Conclusion: Better reduction was achieved in the patient group that operation performed using the traction table and the complication rates were low in this group. Operation with the traction table should be the first choice for intertrochanteric fractures. The supine position without traction table may be a preferable treatment method for intertrochanteric fractures when the traction table is not available.

Key Words: Supin position, intertrochanteric fractures, traction table, collodiaphyseal angle.

Yörükoğlu AÇ, Aydemir AN, Yücens M, Yiğiter Ö, Kiter AE, Ök N. Comparison of Traction Table and Supine Position Without Traction in Double Axis Femoral Nailing of Intertrochanteric Fracture. Pam Med J 2019;12:315-320.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, intertrokanterik kırıkların supin pozisyonunda traksiyon masası kullanılarak ve kullanılmadan çift eksenli femur çivisi ile tedavisinde redüksiyon kalitesi ve komplikasyon oranları açısından karşılaştırılmasıdır.

Gereç Yöntem: Ortalama yaşı 68,54±16,42 (29-97) olan 60 hasta retrospektif olarak incelendi. 42 hasta traksiyon masası olmadan ameliyat edildi, 21 hasta traksiyon masasıyla ameliyat edildi. Radyolojik değerlendirme için kollodiyafizel açıları ve Baumgartner redüksiyon kriterleri kullanıldı. Kırıkların kaynama süresi, komplikasyonlar ve kaynamama vakaları değerlendirildi.

Bulgular: Kollodiyafizel açı restorasyonu, traksiyon masasının kullanıldığı grupta daha iyiydi, traksiyon masasının olmadığı grupta iyi bir redüksiyon kalitesi elde edilemedi ($p<0,05$). Traksiyon masası ile ameliyat edilen hastalarda ortalama kaynama süresi 3,2±2,2 ay iken traksiyon masası olmadan ameliyat edilen hastalarda 4,26±2,23 ay olarak hesaplandı ($p>0,05$). Traksiyon masası olmadan opere edilen grupta vida penetrasyonu ve kaynamama komplikasyonları daha fazlaydı. Kollodiyafizel açı farkının artmasının komplikasyon oranları ve kaynama süresi ile korele olduğu saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak, traksiyon masası kullanılarak opere edilen hasta grubunda daha iyi redüksiyon elde edildiği ve komplikasyon oranlarının bu grupta düşük olduğu görüldü. İntertrokanterik kırıklar için traksiyon masası ile operasyon ilk seçenek olmalıdır. Traksiyon masasız supin pozisyonu traksiyon masası mevcut olmadığında intertrokanterik kırıklar için tercih edilen bir tedavi yöntemi olabilir.

Ali Çağdaş Yörükoğlu, MD., Assistant Professor. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology. DENİZLİ, e-mail: alicagdasyorukoglu@gmail.com (orcid.org/0000-0001-8903-3578) (Sorumlu Yazar)

Ahmet Nadir Aydemir, MD., Assistant Professor. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology. DENİZLİ, e-mail: ahmetnadiraydemir@gmail.com (orcid.org/0000-0002-3095-4935)

Mehmet Yücens, MD., Assistant Professor. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology. DENİZLİ, e-mail: aflyucens@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6924-6613)

Özgür Yiğiter, M.D., Denizli Government Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, DENİZLİ, e-mail: dryigiter77@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-3365-5164)

Ahmet Esat Kiter, M.D., Professor. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology. DENİZLİ, e-mail: esatkiter@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5061-6669)

Nusret Ök, M.D., Assistant Professor. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology. DENİZLİ, e-mail: oknusret@gmail.com (orcid.org/0000-0002-3365-5164)

Anahtar Kelimeler: Supin pozisyonu, intertrokanterik kırıklar, traksiyon masası, kolladiyafizer açısı.

Yörükoğlu AÇ, Aydemir AN, Yücens M, Yiğiter Ö, Kiter AE, Ök N. İntertrokanterik kırıklarda çift eksenli femoral çivilemede traksiyon masası ve traksiyonsuz supin pozisyonunun karşılaştırılması. Pam Tıp Derg 2019;12:315-320.

Introduction

Proximal femur fractures are usually operated with the use of traction table in the supine position [1]. Complications such as erectile dysfunction, pudendal nerve damage [2], intact leg compartment syndrome [3] and peroneal nerve damage have also been reported due to the use of the traction table [4]. In addition to this, setting up the patient with the traction table causes significant delay to the beginning of the operation and prolongs the time under anesthesia [5]. Supine position without traction table may be preferred if patient also have cervical spine injury, ipsilateral lower extremity fracture and severe pulmonary compromise [6, 7]. Previous studies have reported that intramedullary fixation of proximal femoral fractures can be performed in the lateral decubitus position and in a publication it is described for subtrochanteric fractures in the prone position [8] without a traction table. The feasibility of nailing of intertrochanteric fractures in the supine position has not been discussed previously.

In this study, it was aimed to make a contribution to the literature by comparing both operation techniques; in the supine position with the knees flexed without the traction table and conventional surgery with the traction table in the intertrochanteric femur fractures in terms of fracture reduction quality and complication rates.

Material and method

Sixty-three patients with a mean age of 68.54 ± 16.42 (29-97) who were admitted to two separate centers with intertrochanteric femur fractures between 2010 and 2014 were retrospectively analyzed. The mean follow-up time was 52.21 ± 14.05 (35-105) months. 36 patients were male and 27 patients were female. 37 patients had fracture on the right side, 26 patients had fracture on the left side. (Table 1). Fractures were classified according to the Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) classification. The study protocol was approved by the Ethics Committee. 42 patients

were operated without the use of a traction table at the first center in the supine position using a conventional fracture table. The operation of 21 patients was performed in the second center using the same implant The Veronail® (Veronail Trochanteric System, Orthofix, Bussolengo, Italy) with the help of the traction table. Implant allows using two parallel sliding cephalic screws or two convergent fixed screws for fixation of the neck of the femur. Patients who were operated without using a traction table, were placed to the conventional radiolucent surgical table in the supine position with 70-degree flexion of their knees and the proximal portion of the tibia were in contact with the distal end of the table. Distal part of the cruris was allowed to swing to the bottom of the table. By this way, the patient's lower extremity performed gravity assisted proximal femoral traction with the cruris weight (Figure 1). Slight internal and external rotation movements were manually applied to the lower extremity under fluoroscopic control and guide wire fixation was performed when best reduction was obtained. After confirmation that the guide wires were inside the femoral neck in anteroposterior position, the leg and arm was positioned for lateral view of femoral neck, to confirm that the guide wires were in the center of the femoral neck on the lateral plane. (Figure 2) After insertion of the appropriate length of the lag screws to the femoral neck under anteroposterior position, frog-leg position images were taken to evaluate the screw position in the femoral neck (Figure 2). In the conventional traction table group, the operation was started after reduction of fractures under C-arm. Follow-up was scheduled at 4, 6 weeks and 6, 12 months after the operation. The reduction qualities were assessed by calculating the collodiaphyseal angles(CDA) of the operated side and the healthy side of each patient. Baumgartner reduction criteria were used for radiologic evaluation [9]. The union time of the fractures and complications such as cut-out, intra-articular migration of the screw, fixation loss, implant-related fractures and nonunion were assessed. Patients who died in the early period after surgery were noted.

Table 1. Demographic characteristics of the patients

		Usage of traction table		p
		No n=42	Yes n=21	
Gender	Male	30 (71.42%)	6 (28.57%)	>0.05
	Female	12 (28.58%)	15 (71.42%)	
AO	1	18 (42.9%)	11 (52.4%)	>0.05
	2	13 (31.0%)	4 (19.1%)	
	3	11 (26.2%)	6 (28.6%)	
Divergent Screw		33 (78.57%)	13 (61.9%)	
Convergent screw		9 (21.43%)	8 (38.1%)	



Figure 1. Positioning the patient in the supine position with the knees flexed

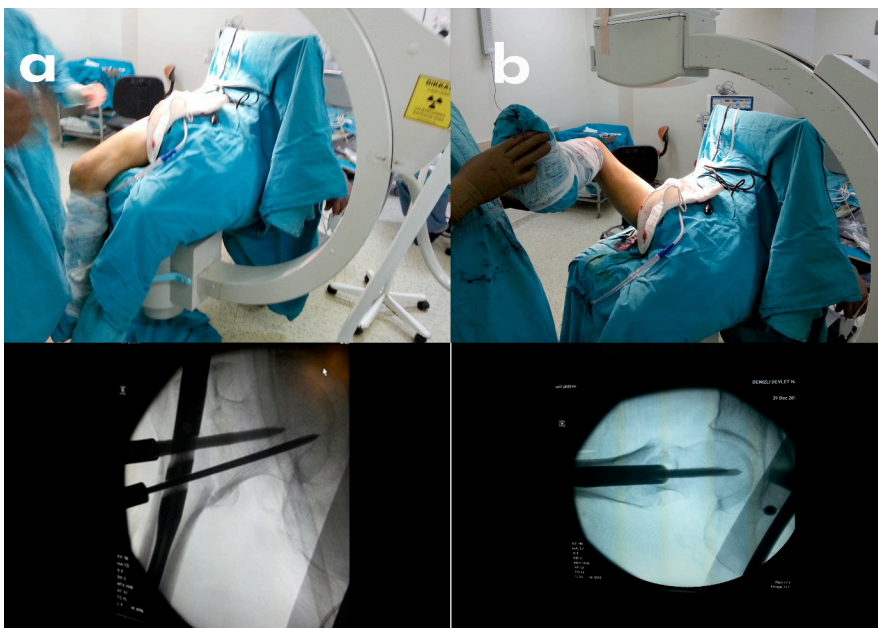


Figure 2. Final confirmation of the lag screw positions: anteroposterior image and frog leg position images were taken to evaluate lateral positions of the the screws in the femoral neck

Statistical analyses

SPSS 17.0 was used in the evaluation of the data. Descriptive statistics were used for categorical variables, number, percentage; arithmetic mean and standard deviation for continuous variables. Chi-square test was used to compare categorical variables. When the parametric test assumptions were provided in comparing the independent groups, the difference between Two Means Test was used for significance; Mann-Whitney U test was used when parametric test assumptions were not provided. Spearman correlation test was used for correlation. Statistical significance level (p) was accepted as <0.05 .

Results

The mean age of the patients who were operated without the use of a traction table was 65.6 ± 16.6 , and the mean age of the patients who were operated on the traction table was 74.24 ± 14.9 . There was no statistically significant difference between the groups in terms of age

distribution and AO classification of fractures ($p>0.05$). In the group with the traction table, the average CDA of the healthy side was 131.6 ± 4.5 , while the average postoperative CDA of the fractured side was 129.9 ± 5.7 ($p>0.05$). In the group without the use of the traction table, the average CDA of the healthy side was 130.6 ± 6.3 while CDA of the operated side was 121.2 ± 11.5 ($p<0.05$) (Table 2). The mean union time was calculated as 3.2 ± 2.2 months in patients operated with the traction table while in patients who were operated without a traction table it was calculated as 4.26 ± 2.23 months ($p>0.05$). According to the Baumgartner classification, both methods gave similar results ($p>0.05$) (Table 3). Complications of both methods are given in Table 3. There was a moderate correlation between CDA difference and complication rate $r=0.559$ $p<0.001$. Low degree of + correlation was found between the CDA difference and the union time $p=0.01$ $r=0.359$. A positive moderate correlation was found between angular difference and Cut-out complication $r=0.401$ $p=0.001$.

Table 2. The collodiaphyseal angle of the patients.

	Collodiaphyseal angle		
	Operated side	Healthy side	p
Traction table	129.9 ± 5.7	131.6 ± 4.5	>0.05
Without Traction table	121.2 ± 11.5	130 ± 6.3	<0.05

Table 3. The complications and Boumgartner classification comparing both methods.

Complications	With Traction Table	Without Traction table	p
Cephalic screw malposition	-	1(2.4%)	
Implant fracture	1(4.8%)	-	
Periprosthetic fracture	1(4.8%)	-	>0.05
Ex	3(14.3%)	1(2.4%)	
Nonunion	2(9.5%)	8(19.0%)	
Cut out	1(4.8%)	5(11.9%)	
Boumgartner classification			
Good	13(61.9%)	23(54.42%)	
Moderate	4(19%)	10(23.8%)	>0.05
Bad	4(19%)	9(21.4%)	

Discussion

The patients operated with traction table had better restoration of CDA compared to those without traction table. Cut-out and nonunion complications were more common in patients with an increased angle difference. The use of the traction table did not have a significant effect on union time but the rate of nonunion was higher in the group without traction table. In terms of complications, better results were obtained in the group with the traction table.

The feasibility of these operations without using the traction table has been reported in previous studies. Researchers who used the manual traction method with the lateral decubitus position due to the absence of a traction table in their centers reported that, this method did not completely obviate the tip-apex distance and ideal quadrant placement of the screw [10]. Şahin et al. compared the patients who were operated with traction table with those manual traction applied in the supine position in unstable intertrochanteric femur fractures and no significant difference was observed between the groups when the surgical or postoperative parameters were evaluated [5]. In another study, conducted by Sonmez et al. compared the lateral decubitus position with patients treated at the traction table, there was a significant difference on the CDA change in the group without traction table and they found that the CDA was better restored in the traction table group. However, they didn't find any statistically significant difference according to the Baumgartner criteria [1]. In our study, similarly, CDA was better restored on the traction table but in terms of Baumgartner classification, both methods gave similar results. We observed that the increasing difference of the CDA was correlated with the complication rates and union time. The characteristic displacement in intertrochanteric fractures is the shortening and external rotation of the distal fragment. The head and neck fragment displaces into varus and posterior position. Besides this, operating in supine position has some advantageous; the contact of the proximal tibia to the operation table with the flexion of the knees, allows for the self-traction of the fracture. Contact of the hip to the operation table reducing posterior angulation and rotation of the proximal part, which prevents neck shaft

overlapping [11]. Although the traction table provides a good correction in the fracture line and facilitates surgery, it may not be available in every clinic or when the patient has additional injuries, the surgeon must be able to perform the operation in the supine or lateral decubitus position [12]. Kumar and Chadha's case series of 328 patients without using a traction table 97% of cases showed good and moderate reduction quality. In our own series, this ratio was found to be 77% according to Baumgartner criteria. The most common cause of cut-out is failure to provide anatomic reduction and lack of optimal lag screw position [13, 14]. In the present study, the CDA of femoral neck was not fully achieved in the supine position and that the cutout and nonunion was more observed in the group without the use of the traction table. Surgery with the traction table, cause delay to start operation than those not used, for reasons such as the setup of the traction table, more detailed surgical cover and obtaining fracture reduction [1, 8]. In elderly patients with comorbidity, prolonged anesthesia has been reported to cause complications, which increase morbidity and mortality [15]. In this study, in the postoperative period, the number of ex-patients was found to be 14.3% in the group of patients operated with traction table and 2.4% in the group of patients without traction table. The short duration of surgery under anesthesia and patients' exposure to anesthetic drugs for less time can be one of the reason for this difference.

This study has some limitations. First, it has been designed retrospectively and the operations carried out in two different institutions with different surgeons. Therefore, some differences between the groups, the operating room, physical differences such as C-arm quality; and personal differences such as surgical experience have been ignored.

In conclusion, better reduction was achieved in the patient group that operation performed using the traction table and the complication rates were low in this group. Operation with the traction table should be the first choice for intertrochanteric fractures. The supine position without traction table may be a preferable treatment method for intertrochanteric fractures when the traction table is not available.

References

1. Sonmez MM, Camur S, Erturer E, Ugurlar M, Kara A, Ozturk I. Strategies for proximal femoral nailing of unstable intertrochanteric fractures: Lateral decubitus position or traction table. *J Am Acad Orthop Surg* 2017;25:37-44. <https://dx.doi.org/10.5435/JAAOS-D-15-00691>
2. Brumback RJ, Ellison TS, Molligan H, Molligan DJ, Mahaffey S, Schmidhauser C. Pudendal nerve palsy complicating intramedullary nailing of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:1450-1455
3. Anglen J, Banovetz J. Compartment syndrome in the well leg resulting from fracture-table positioning. *Clin Orthop Relat Res* 1994;301:239-42. <https://dx.doi.org/10.1097/00003086-199404000-00037>
4. Flierl MA, Stahel PF, Hak DJ, Morgan SJ, Smith WR. Traction table-related complications in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18:668-675. <https://dx.doi.org/18/11/668> [pii]
5. Şahin E, Songür M, Kalem M, et al. Traction table versus manual traction in the intramedullary nailing of unstable intertrochanteric fractures: A prospective randomized trial. *Injury* 2016;47:1547-1554. doi: 10.1016/j.injury.2016.04
6. Johnson KD, Greenberg M. Comminuted femoral shaft fractures. *Orthop Clin North Am* 1987;18:133-147.
7. Aiyer S, Jagyasi J, Argekar H, Sharan S, Dasgupta B. Closed antegrade interlocked nailing of femoral shaft fractures operated up to 2 weeks postinjury in the absence of a fracture table or C-arm. *J Trauma Injury, Infection, and Critical Care* 2006;61:457-160. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ta.0000210269.05305.75>
8. Zhao Z, Song F, Zhu J, et al. Prone positioning for intramedullary nailing of subtrochanteric fractures, the techniques of intraoperative fluoroscopy and reduction: A technique note. *Injury* 2017;48:2354-2359. <https://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2017.08.025>
9. Baumgaertner MR, Curtin SL, Lindskog DM, Keggi JM. The value of the tip-apex distance in predicting failure of fixation of peritrochanteric fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 2019;77:1058-1064.
10. Turgut A, Kalenderer Ö, Günaydin B, Önvural B, Karapinar L, Ağus H. Fixation of intertrochanteric femur fractures using Proximal Femoral Nail Antirotation (PFNA) in the lateral decubitus position without a traction table. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014;48:513-520. <https://dx.doi.org/10.3944/AOTT.2014.14.0098>
11. Carr JB. The anterior and medial reduction of intertrochanteric fractures: A simple method to obtain a stable reduction. *J Orthop Trauma* 2007;21:485-489. <https://dx.doi.org/10.1097/BOT.0b013e31804797cf>
12. Kumar S, Chadha GN. Dynamic hip screw fixation of intertrochanteric fractures without using traction table. *Acta Orthop Belg* 2016;82:346-350.
13. Bojan AJ, Beimel C, Taglang G, Collin D, Ekholm C, Jönsson A. Critical factors in cut-out complication after gamma nail treatment of proximal femoral fractures. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:1. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-14-1>
14. Ballal MSG, Emms N, Thomas G. Proximal femoral nail failures in extracapsular fractures of the hip. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008;16:146-149. <https://dx.doi.org/10.1177/230949900801600203>
15. Jaffer AK, Barsoum WK, Krebs V, Hurbanek JG, Morra N, Brotman DJ. Duration of anesthesia and venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Mayo Clin Proc* 2005;80:732-738. [https://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)61526-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)61526-7)

Çölyak hastalarında ve sağlıklı çocuklarda laktoz malabsorbsiyonu

Lactose malabsorption in children with celiac disease and healthy children

Atakan Comba, Fatma Demirbaş, Esra Eren, Gönül Çaltepe, Özlem Yüce, Ayhan Gazi Kalaycı

Gönderilme tarihi:25.02.2019

Kabul tarihi:14.05.2019

Özet

Amaç:Laktoz malabsorbsiyonu, doğuştan, primer veya sekonder olarak ortaya çıkabilir. Çölyak hastalığı, sekonder laktoz malabsorbsiyona neden olan bir hastalıktır. Bu çalışmada, çölyak hastası çocuklar ile sağlıklı çocuklarda laktoz hidrojen nefes testi ile laktoz malabsorbsiyon sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:Çalışmaya, 64 çölyak hastası ve 52 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çölyak hastaları yeni tanı alanlar ve takipli çölyak hastaları olarak iki gruba ayrıldı. Takipli çölyak hastaları tedaviye (glutensiz diyet) tam uyumlu olanlar ve tedaviye uyumsuz olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Laktoz hidrojen nefes testi 0-500 ppm hidrojen seviyesini algılayabilen ve 1 ppm düzeyinde duyarlı gaz analiz cihazı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çocukların ortalama yaşı 10,4±4,5 yıldır. Çölyak hastalarının 16'sı yeni tanılı, 48'i takipli idi. Takipli çölyakların 24'ü (%50) glutensiz diyetle tam uyumluydu. Yeni tanı çölyak hastalarının %62,5'inde, glutensiz diyetle uyumsuz olanların %54,2'sinde, glutensiz diyetle tam uyumluların %33,3'ünde, sağlıklı çocukların ise %19,2'sinde laktoz hidrojen nefes testi pozitifliği. Yeni tanılı ve glutensiz diyetle uymayan çölyak hastalarının laktoz hidrojen nefes testi pozitiflik oranı (sırasıyla, %62,5; %54,2), sağlıklı çocuklardan (%19,2) anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0,002$ ve $p=0,003$). Hem çölyak hastalarında hem de sağlıklı çocuklarda, laktoz hidrojen nefes testi pozitif olanların beden kitle indeksi z skoru, negatif olan çocuklardan anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$, $p=0,041$; sırasıyla).

Sonuç: Çalışmada, çölyak serolojisi pozitif olan hastalarda laktoz hidrojen nefes testi pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulundu. Çölyak hastalığında laktoz hidrojen nefes testi ile laktoz malabsorbsiyon sıklığı ve mukozal hasar indirekt olarak saptanabilir. Laktoz malabsorbsiyonu, beden kitle indeksi düşük olan çocuklarda daha sık görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, çölyak hastalığı, hidrojen nefes testi, laktoz malabsorbsiyonu.

Comba A, Demirbaş F, Eren E, Çaltepe G, Yüce Ö, Kalaycı AG. Çölyak hastalarında ve sağlıklı çocuklarda laktoz malabsorbsiyonu. Pam Tıp Derg 2019;12:321-328.

Abstract

Purpose:Lactose malabsorption (LM) can be congenital, primary, or secondary. Celiac disease (CD) is a secondary cause of lactose malabsorption. This study aimed to determine lactose malabsorption frequency using a lactose hydrogen breath test (LHBT) in children with celiac disease and healthy children.

Materials and Methods:The study included 64 children with CD and 52 healthy controls. Celiac patients were divided into groups as newly diagnosed and followed celiac patients. The latter were divided into groups as compliance or noncompliance with gluten-free diet (GFD). LHBT was performed using a gas analyser with a 1-ppm sensor sensitivity of hydrogen levels of 0–500 ppm.

Results: Mean age of the children was 10.4±4.5 years. Sixteen of the patients had newly diagnosed celiac disease, and 24 (50%) were compliant with GFD. LHBT results were positive in 62.5% of the newly diagnosed CD patients, 33.3% of those compliant with GFD, 54.2% of those non-compliant with GFD, and 19.2% of controls. A significantly higher proportion of newly diagnosed CD (62.5%) and non-compliant with GFD (54.2%) had positive LHBT results than controls (19.2%) ($p=0.002$ and $p=0.003$, respectively). The body mass index z scores of the children with LHBT positivity were significantly lower than others in both healthy children and children with CD ($p<0.001$, $p=0.041$, respectively).

Atakan Comba, Yandal asistan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji Beslenme Anabilim Dalı, SAMSUN, e-posta: adcomba@gmail.com (orcid.org/0000-0002-8576-9550)

Fatma Demirbaş, Yandal asistan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji Beslenme Anabilim Dalı, SAMSUN, e-posta: fatmademirbas81@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1788-2559)

Esra Eren, Yandal asistan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji Beslenme Anabilim Dalı, SAMSUN, e-posta: esraeah@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-7506-4672)

Gönül Çaltepe, Doç. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji Beslenme Anabilim Dalı, SAMSUN, e-posta: caltepeg@gmail.com (orcid.org/0000-0001-8525-6352)

Özlem Yüce, Yandal asistan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji Beslenme Anabilim Dalı, SAMSUN, e-posta: kirmemisozlem@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7051-9065)

Ayhan Gazi Kalaycı, Prof. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji Beslenme Anabilim Dalı, SAMSUN, e-posta: ayhangk@omu.edu.tr https://orcid.org/0000-0003-2104-6801

Conclusion:In our study, the frequency of LHBT positivity was significantly higher in celiac patients with positive celiac serology.LHBT identified mucosal damage as indirect in celiac disease. Lactose malabsorption is more common in children who have low body mass index.

Key Words: Child, celiac disease, hydrogen breath test, lactose malabsorption.

Comba A, Demirbaş F, Eren E, Çaltepe G, Yüce Ö, Kalaycı AG. Lactose malabsorption in children with celiac disease and healthy children. Pam Med J 2019;12:321-328.

Giriş

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde, diyetteki glutene karşı kalıcı duyarlılık sonucu gelişen, bağırsak ve bağırsak dışı bulgularla seyreden, otoimmün, sistemik bir hastalıktır [1]. Dünya genelinde %0,5-1 sıklıkta görülmektedir. Hastalık tipik, atipik, sessiz ve latent formlarda görülebilir [2]. Tipik çölyak hastalığı, 6-24 aylık çocuklarda diyete gluten girdikten sonra başlayan kronik ishal, karın şişliği ve kilo kaybı ile bulgu veren bir hastalıktır [3]. Çölyak hastalığının günümüzde tek tedavisi ömür boyu glutensiz diyet (GD)'tir [4]. Tedavi edilmeyen çölyak hastalarında mukozal laktaz aktivitesinin sıklıkla azaldığı ve laktaz malabsorbsiyonu (LM) geliştiği bilinmektedir [5].

Laktöz, glukoz ve galaktoz monosakkaritlerinden oluşan ve sadece memelilerin sütünde bulunan bir primer karbonhidrattır [6]. Laktöz'un absorpsiyonu için ince bağırsak fırçamsı kenar enzimi olan ve villusların tepesinde bulunan 2 monosakkarit arasındaki bağı ayıran *lactase-phlorizin hydrolase* (çoğunlukla laktaz olarak bilinir) enzimi gereklidir [7]. Parçalanma sonrası bu monosakkaritler, enterositler tarafından kan akımına absorbe edilir [8].

İnsanların %70'inde etnik ve yaş gibi faktörlere ilişkili olarak laktaz enziminde zamanla azalma görülür [9]. Bu durum primer laktaz eksikliği veya *adult-type hypolactasia* (*lactase-nonpersistence*) olarak adlandırılır [7, 9]. Laktöz malabsorbsiyonu, sindirilen laktöz miktarı ile laktaz enzimi arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşan fizyolojik bir problem olup, asemptomatik bir durumdur [7]. Laktöz veya laktöz içeren gıdaların sindiriminden sonra, karın ağrısı, şişkinlik ve gaz ve ishal gibi semptomların bir veya fazlasının oluşmasına laktöz intoleransı denir [7]. Sekonder laktaz eksikliği infeksiyöz enterokolit, inek sütü protein allerjisi, persistan diyare, çölyak hastalığı ve crohn hastalığı gibi ince bağırsak hasarı

yapan hastalıklardan kaynaklanan laktaz eksikliğidir [6, 8]. Sindirilmeden kolona geçen laktöz, bakteriler tarafından hidrolize edilir ve karbondioksit, hidrojen, metan ve kısa zincirli yağ asitleri (propiyonik asit ve butirik asit) üretilir [10]. Normalde insan hücreleri hidrojen ve metan üretmezler. Bakteriler tarafından üretilen hidrojen ve metan difüzyon yoluyla kan dolaşımına geçer ve nefes ile solunumdan atılır [11].

Laktöz hidrojen nefes testi (LHNT) LM sonucu kana geçen ve nefesle atılan hidrojeni kromotografi ile kantitatif olarak saptayan bir yöntemdir [11]. Azalmış laktaz aktivitesi, ince bağırsak mukozal hasarının hassas bir göstergesidir. Bu nedenle çölyak hastalarında LHNT ile LM durumu incelenerek mukozal hasar varlığı değerlendirilebilir [5].

Bu çalışmanın amacı, LHNT ile çölyak hastaları ve sağlıklı çocuklarda LM sıklığını saptamak ve etkileyen faktörlerini belirlemektir. Diğer amacımız ise çölyak hastalarında GD'e uyumun LM üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya 64 çölyak 52 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 116 çocuk dahil edildi.

Çölyak hastalığı tanısı için, serum doku transglutaminaz IgA ve antiendomisiyum IgA ve serum IgA düzeyleri ölçüldü. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda dokutransglutaminaz IgG antikör düzeyi ölçüldü. Doku transglutaminaz IgA ve IgG (Euroimmun, Germany) mikro ELISA ile antiendomisiyum antikoru (Euroimmun, Germany) indirekt immunfloresan yöntemi ile çalışıldı. Antikorları pozitif bulunan hastalara endoskopi (Olympus, GIF Q240Z, Japan) yapıldı, Duodenum 2. kısım ve bulbustan çoklu biyopsiler alındı. Biyopsilerde, histopatolojik

sınıflandırması için Modifiye Marsh (Oberhuber) klasifikasyonu kullanıldı [12].

Çölyak hastaları başvuru bulgularına göre tipik ve atipik olarak sınıflandırıldı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastalar, yeni tanı alanlar ve takipli hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

Yeni tanı çölyak hastaları, henüz tanı almış olan ve glutensiz diyetin ilk haftasında olan çocuklardan oluşturuldu. Takipli çölyak hastaları ise en az bir yıldır tanısı olan ve düzenli takipteki hastalardan oluştu.

Takipli çölyak hastaları tedaviye (glutensiz diyete) tam uyumlu olanlar ve tedaviye uyumsuzlar olarak iki gruba ayrıldı. Kontrollerde çocukların diyet uyum öyküleri de esas alınarak, serum çölyak antikoru seviyesi negatif olanlar GD'ye tam uyumlu, antikor seviyesi pozitif olanlar ise GD'ye uyumsuz olarak kabul edildi.

Sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu, çölyak hastaları ile yaş ve cinsiyet uyumlu kreş ve okul çocuklarından seçildi.

Hidrojen nefes testi 0-500 ppm arası hidrojen düzeyi ölçebilen sensor hassasiyeti 1 ppm olan bir gaz analizörü (Bedfont Gastro+Gastrolyzer, Bedfont Scientific Ltd, ME13QX, England) ile yapıldı. Çocuklara, hidrojen nefes testinden en az 3 gün öncesinde karbonhidrattan fakir diyet verildi. Test öncesi 4 hafta içerisinde antibiyotik, probiyotik ve laksatif tedavisi kullanılmasına izin verilmedi, kullananların testleri ertelendi. Koopore olamayan çocuklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar, bakteriyel aşırı çoğalma ve parazitik enfeksiyonu olan çocuklar çalışmadan dışlandı. Hem hasta hem de kontrol grubunun 12 saat açlığı takiben bazal nefes değerleri elde edildi. Bazal hidrojen ölçümü 10 ppm'in üstü olanlar çalışmaya alınmadı. Ölçüm sonrası 2 gr/kg (maksimum 25 gr) laktoz içirilerek 180 dakika boyunca her 15 dakikada bir nefeste hidrojen düzeyi ölçümü yapıldı. Ölçüm boyunca bazal değerden iki kez 20 ppm üzeri değer elde edilmesi pozitif kabul edildi [7, 13, 14]. Çalışma için, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul izni ve çocuk ile anne-babalarından, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

İstatistiksel Analiz

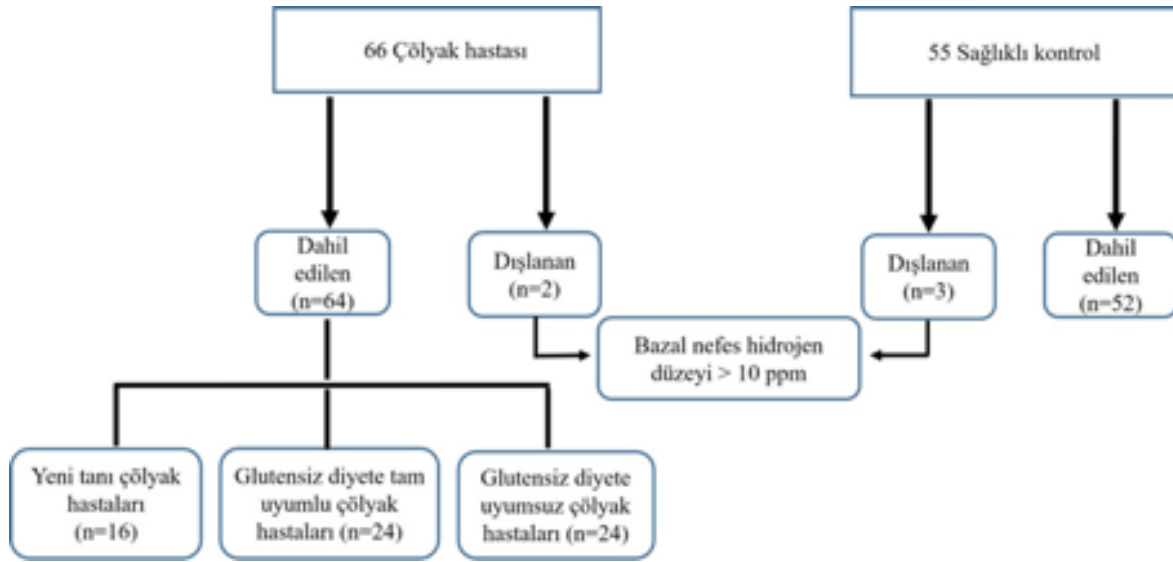
Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart deviasyon; normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi. Normal dağılım gösteren bağımsız ikili gruplar t testi ile ikiden fazla grup değişkeni olanlar One-Way ANOVA ile karşılaştırıldı, ikili karşılaştırmalarda Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde ikili gruplar Mann-Whitney U testi ile ikiden fazla değişkenli gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı ve bonferroni düzeltmesi yapıldı. Nitel veriler için yüzdeler karşılaştırılırken pearson ki-kare testi ve z testi yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya, 64 (%55,2) çölyak hastası 52 (%44,8) sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 116 çocuk alındı (Şekil 1). Yaşları ortalaması 10,4±4,5 (1-18) yılı, 68'i (%58,6) kızdı. Çölyak hastalarının 16'sı (%25) yeni tanı çölyak, 48'i (%75) de takipli çölyak hastası idi. Takipli çölyak hastalarının takip süreleri 57±35 (12-139) aydı, 24'ü (%50) GD'ye tam uyuyordu (Tablo 1). Çölyak hastaların biyopsilerinde 19'u (%29,7) Marsh 3a, 27'si (%42,3) 3b, 18'i (%28) 3c idi. Çölyak hastalarının yaş ortalaması (10,7±4 yıl) ile kontrol grubunun yaş ortalaması (10,1±4 yıl) benzerdi ($p=0,503$).

Yeni tanı çölyak hastalarında 10 (%62,5) hasta; GD'ye tam uyumlu grupta 8 (%33,3) hasta; GD'ye uymayan grupta 13 (%54,2) hasta, kontrol grubunda ise 10 (%19,2) çocukta LHNT pozitif saptandı (Tablo 2).

Hem yeni tanı hem de diyetine uymayan çölyak hastalarında LHNT pozitiflik oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0,002$ ve $p=0,003$). Glutensiz diyete uyumlu grup ile GD'ye uyumsuz grup karşılaştırıldığında, diyete uyumsuz olan grupta LHNT pozitiflik oranı belirgin olarak yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,146$). Çölyak antikoru pozitif olan hastaların (yeni tanı + GD'ye uyumsuz olanlar) LHNT pozitiflik oranı (%57,5) antikor negatif hastalardan (GD'ye tam uyumlu) (%33,3) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$).



Şekil 1. Çalışma akış şeması.

Tablo 1. Çölyak hastaları ve sağlıklı çocukların genel özellikleri.

Gruplar	n	Yaş (yıl) Ort±SD (en küçük-en büyük)	Cinsiyet	
			Kız (n, %)	Erkek (n, %)
Çölyak hastaları (tümü)	64	10,7±4,8 (2-18)	39 (%60,9)	25 (%39,1)
Yeni tanı çölyak hastaları	16	7,1±5,3 (2-17)	11 (%68,8)	5 (%31,2)
Takipli çölyak hastaları	48	11±4 (4-18)	28 (%58,3)	20 (%41,7)
Tipik çölyak hastaları	32	10,4±4,9 (2-18)	18 (%56,3)	14 (%43,7)
Atipik çölyak hastaları	32	10,9±4,9 (2-18)	21 (%65,6)	11 (%34,4)
Glutensiz diyetle tam uyumlular	24	11±4,3 (4-18)	14 (%58,3)	10 (%41,7)
Glutensiz diyetle uyumsuzlar	24	12,7±3,5 (4-18)	14 (%58,3)	14 (%41,7)
Sağlıklı kontrol grubu	52	10,1±4,2 (1-18)	29 (%55,8)	23 (%44,2)

Tablo 2. Çocukların laktoz hidrojen nefes testi sonuçları.

Gruplar	n	Laktoz hidrojen nefes testi sonucu		p
		ort ± SD, n (%) veya ortanca (en küçük- en büyük) Pozitif (n, %)	Negatif (n, %)	
Yeni tanı çölyak hastaları	16	10 (%62,5)	6 (%37,5)	0,002[†]
Sağlıklı kontrol	52	10 (%19,2)	42 (%80,8)	
Glutensiz diyetle tam uyanlar	24	8 (%33,3)	16 (%66,7)	
Glutensiz diyetle uymayanlar	24	13 (%54,2)	11 (%45,8)	0,72 [‡]
Yaş (yıl)		128±53	132±57	
Kız	68	29 (%42,6)	39 (%57,4)	
Erkek	48	12 (%25)	36 (%75)	0,050 [†]

† Ki-kare test; ‡Mann-Whitney U test

Çocukların genel özellikleri ile LHNT sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, yaş, cinsiyet, boy, boy z skoru ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hem sağlıklı çocuklarda hem de çölyak hastalarında LHNT pozitif olan çocukların beden kitle indeksi (BKİ) z skoru [sırasıyla, -0,9 (-3,5;-0,1) ve -0,87 (-2,4;1,6)] negatif olan çocuklardan [sırasıyla, 0,06 (-2;3), -0,33 (-2;1,6)] anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,004$). (Tablo 3).

Tartışma

Çölyak hastalığı, genetik etkenlerin oluşumunda rol oynadığı buğday, arpa ve çavdardaki gluten tarafından indüklenen ince bağırsaklarda kronik inflamasyonla giden sistemik bir hastalıktır. Bu inflamasyon genel bir malabsorbsiyona neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında plazma aminoasitlerinin düzeyinin değiştiği ve sağlıklı çocuklardan farklı olduğu belirlenmiştir [15]. İntestinal inflamasyon ayrıca duodenum ve jejunumda laktaz enziminde aktivite azalması ile sonuçlanır [1]. Bu histolojik değişim LM'ye neden olur ve LM nefeste hidrojen atılımının ölçümü ile saptanabilir [16].

Laktaz, ince bağırsak fırçamsı kenarlarında bulunan ve laktoz sindirimi için gerekli olan ve *lactase-phlorozin hydrolase* (LPH) için sıklıkla kullanılan bir terimdir. Human LPH, 2. kromozomun uzun kolunda lokalize olan LCT geni tarafından kodlanır. Laktaz nonpersistans

veya adult-tip hipolaktazyaya (MIM223100) tamamlayıcı beslenmeye geçiş sırasında laktaz aktivitesi azalmasının sık görülen kalıtsal bir nedenidir [17].

Laktoz malabsorbsiyonu ve intoleransı tanısında ilk olarak ince bağırsak biyopsisinde laktaz enzim aktivitesinin ölçümü ve laktoz tolerans testi kullanılmıştır. Ancak ilki invaziv olması ve diğeri de düşük duyarlılığı nedeniyle günümüzde çok kullanılmamaktadır. Normalde laktoz intoleransı tanısı çocuklarda iyi bir klinik öykü ile konabilir ve laktozsuz diyet ile tanı doğrulanabilir [7, 9]. Günümüzde LM tanısında LHNT ve genetik testler daha öncelikli olarak kullanılmaktadır [6, 8]. Hızlı ve non invaziv olan LHNT'nin sensitivitesi %70-100, spesifitesi %100 olarak belirtilmiştir [10].

LHNT ile çölyak hastalığında LM sıklığı ile mukoza hasarı saptanabilir ayrıca tekrarlayan testlerle mukozanın iyileşme süresi değerlendirilebilir. Murphy ve ark. [5] LHNT ile mukozal hasarı değerlendirdikleri bir çalışmada, yeni tanı çocuk çölyak hastalarında %48 oranında LHNT pozitifliği saptamışlar; hastaların %86'sında dört haftada, %14'ünde ise sekiz haftada mukozada düzelleme saptadıklarını bildirmişlerdir. Oysa yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, hastaların %6,7'sinde 6. ayda diğerlerinde ise 12. ayda laktoz malabsorbsiyonunun düzeldiği rapor edilmiştir [18].

Ojetti ve ark. [16] LHNT ile laktoz intoleransı saptanan yetişkinlerde çölyak hastalığı sıklığını araştırdıkları bir çalışmada, hastaların

Tablo 3. Laktoz hidrojen nefes testi sonuçları ile ilişkili faktörler.

	Kontrol grubu			Çölyak hastaları		
	ort±SD, n (%) veya ortanca (en küçük- en büyük)		p	ort±SD, n (%) veya ortanca (en küçük- en büyük)		p
	LHNT pozitif	LHNT negatif		LHNT pozitif	LHNT negatif	
Yaş (yıl)	11,7±4,5	9,7±4,1	0,202 [‡]	10±4,9	11±4,7	0,467 [†]
Kız	8 (%15,4)	21 (%40,4)	0,086 [§]	21 (%67,7)	18 (%54,5)	0,315 [§]
Erkek	2 (%3,8)	21 (%40,4)		10 (%32,3)	15 (45,5)	
Boy (cm)	144±22	142±24	0,809 [†]	127±24	134±26	0,231 [†]
Boy z skoru	-0,21±1,8 0,5 (-3,7;1,5)	0,28±1,2 0,08 (-1,8;3)	0,333 [‡]	-2±0,95 -2,2 (-3,7;-0,3)	-1,5±1,3 -1,4 (-3,6;-1,2)	0,168 [†]
Ağırlık (kg)	35±16	40±17	0,454 [†]	29,5±12	36±18	0,120 [†]
Ağırlık z skoru	-1,1 ±1,3 -0,5 (-3,8;0,2)	0,26±1 0,17 (-2,1;2,7)	0,002[†]	-0,85±0,97 -0,87 (-2,4;1,6)	-0,34±0,84 -0,33 (-2;1,6)	0,034[†]
BKİ	16±3,1	19±3,7	0,038[†]	17±2,4	18±3	0,132 [†]
BKİ z skoru	-1,4±1,3 -0,9 (-3,5;-0,1)	0,17±1 0,06 (-2;3)	<0,001[†]	-0,85±0,98 -0,87 (-2,4;1,6)	-0,34±0,84 -0,33 (-2;1,6)	0,041[†]

† t test; ‡ Mann-Whitney U test; § ki-kare test; BKİ, beden kitle indeksi; LHNT, laktoz hidrojen nefes testi

%24'ünde, kontrol grubunun da %2'sinde çölyak hastalığı saptamışlardır. Yetişkinlerde yapılan iki farklı çalışmada ise, GD'ye cevap vermeyen çölyak hastalarında LHNT ile laktoz intoleransı olduğu gösterilmiştir [19, 20]. Benzer olarak Leffler ve ark. [21] erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, GD'ye rağmen persistan şikayeti olan hastaların %8'inde LHNT'de pozitiflik olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda yeni tanı çölyak hastalarının %62,5'inde takipli çölyak hastalarında ise %43,75 LHNT pozitifliği vardı. Yeni tanı çölyak hastalarında ve GD'ye uymayan çölyak hastalarında LM sıklığı, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksekti. GD'ye tam uyumlu

çölyaklarda yeni tanı çölyak hastalarına göre LM sıklığı daha düşük olmakla birlikte anlamlı bir fark görülmedi.

Dünya nüfusunun yaklaşık %70'inde primer laktaz eksikliği vardır. Primer laktaz eksikliğinin Avrupa'da %25, Akdeniz bölgesinde %60-100 arasında olduğu belirtilmiştir [10]. Meksika'da Moran ve ark. [22] çocuklarda yaptığı bir çalışmada laktoz malabsorbsiyon sıklığını %31 olarak bulmuş; başka bir çalışmada ise ilk 5 yaşındaki çocuklarda laktoz malabsorbsiyon sıklığı %21,3 bulunmuştur [23]. Harvey ve ark. [24] tarafından yapılan bir metaanalizde 1-5 yaş arası çocuklarda laktoz malabsorbsiyon sıklığı %0 ile %17,9 arasında bildirilmektedir. Bizim

çalışmamızda ise sağlıklı çocuklarda LM sıklığı %19,2 olarak bulundu.

Laktaz ekspresyonunda azalma toplumlara göre değişmekle birlikte genelde çocukluk çağı ya da geç adolesan döneminde tamamlanır [7, 8]. İspanyol, Asyalı ve siyah çocukların %20'sinde 5 yaşında önce laktoz intoleransı ya da malabsorbsiyon tanımlanırken, beyaz çocuklarda genellikle beş yaşından önce gelişmez [7, 8]. Çalışmamızda çocukların yaşları ile LHNT arasına bir ilişki saptanmadı. Laktaz aktivitesinin kayıp oranı etnisiteye göre değişmekle birlikte, kaybın zamanlamasındaki değişimin fizyolojik açıklaması bilinmemektedir [9]. Önceki çalışmalarda, malnütrisyon ile LM arasındaki bir ilişki olduğu gösterilmiştir [25, 26]. Çalışmamızda da benzer olarak hem sağlıklı çocuklarda hem de çölyak hastalarında BKİ z skoru düşük olanlarda LM sıklığı daha yüksek bulundu.

LHNT ile LM tanısında %2,5 ile %15 arasında yanlış negatif sonuç bildirilmiştir [11]. Hidrojen nefes testi, hidrojen üreten bakteri varlığına bağlıdır, fakat bazı insanlarda kolonik flora hidrojen üretmez. Non-H2 üreticilerde baskın kolonik bakteriler metan üreten bakterileridir ki bunun sıklığı %3-25 olarak bulunmuştur [27, 28].

Bu çalışmanın kısıtlılığı, hastalarda laktaz eksikliği tanısında kesin tanı göstergesi olan genetik testlerin yapılamamasıdır. Ayrıca, non-H2 üreten çocukları saptamak için de metan nefes testi yapılamamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda çölyak hastalarında LHNT'nin ince bağırsak mukoza hasarını göstermede etkili olduğu, ancak GD'ye uyumu ayırmada etkili olmadığı saptanmıştır. Ayrıca beden kitle indeksi düşük olan çocuklarda LM sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:707-712. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32830f4527>
2. Kang JY, Kang AHY, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: Worldwide variation in the frequency of celiac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:226-245. <https://doi.org/10.1111/apt.12373>

3. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30:219-231. <https://doi.org/10.3109/08830185.2011.602443>
4. Jadresin O, Misak Z, Sanja K, Sonicki Z, Zizic V. Compliance with gluten-free diet in children with coeliac disease. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:344-348. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31816f856b>
5. Murphy MS, Sood M, Johnson T. Use of the lactose H2 breath test to monitor mucosal healing in celiac disease. *Acta Paediatr* 2002;91:141-144.
6. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:113-121. <https://doi.org/10.2147/CEG.S32368>
7. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1279-1286. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1721>
8. Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:93-103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x>
9. Castiglione F, Di Girolamo E, Ciacci C, et al. Lactose malabsorption: Clinical or breath test diagnosis? *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab* 2008;3:e316-e320. <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2008.07.018>
10. Vandenplas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24:9-13. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2015.24.s1.02>
11. Däbritz J, Mühlbauer M, Domagk D, et al. Significance of hydrogen breath tests in children with suspected carbohydrate malabsorption. *BMC Pediatr* 2014;14:1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-59>
12. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-1194.
13. Gijsbers CFM, Kneepkens CMF, Büller HA. Lactose and fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: results of double-blinded testing. *Acta Paediatr* 2012;101:411-415. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02721.x>
14. Babu J, Kumar S, Babu P, Prasad JH, Ghoshal UC. Frequency of lactose malabsorption among healthy southern and northern Indian populations by genetic analysis and lactose hydrogen breath and tolerance tests. *Am J Clin Nutr* 2010;91:140-146. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27946>
15. Sevinc E, Himmet Akar H, Sevinc N, Arslan D, Can Sezgin G, Kendirci M. Amino acid levels in children with celiac disease. *Nutr Hosp* 2015;32:139-143.

16. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion* 2005;71:106-110. <https://doi.org/10.1159/000084526>
17. Kerber M, Oberkanins C, Kriegshäuser G, et al. Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: a matter of age? *Clin Chim Acta* 2007;383:91-96. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.04.028>
18. Ojetti V, Gabrielli M, Migneco A, et al. Regression of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:174-177. <https://doi.org/10.1080/00365520701676138>
19. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2003;98:839-843. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07379.x>
20. Ghoshal UC, Ghoshal U, Misra A, Choudhuri G. Partially responsive celiac disease resulting from small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance. *BMC Gastroenterol* 2004;4:1-6. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-4-10>
21. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *J Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:445-450. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.006>
22. Moran S, Mina A, Duque X, et al. Prevalence of lactose malabsorption in Mexican children: importance of measuring methane in expired air. *Arch Med Res* 2013;44:291-295. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.04.005>
23. Hegar B, Widodo A. Lactose intolerance in Indonesian children. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24:31-40. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2015.24.s1.06>
24. Harvey L, Ludwig T, Hou AQ, et al. Prevalence, cause and diagnosis of lactose intolerance in children aged 1-5 years: a systematic review of 1995-2015 literature. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27:29-46. <https://doi.org/10.6133/apjcn.022017.05>
25. Kvissberg MA, Dalvi PS, Kerac M, et al. Carbohydrate malabsorption in acutely malnourished children and infants: a systematic review. *Nutr Rev* 2016;74:48-58. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv058>
26. Nichols BL, Dudley MA, Nichols VN, et al. Effects of malnutrition on expression and activity of lactase in children. *Gastroenterology* 1997;112:742-751.
27. Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:337-352. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.02.014>
28. Ruzsanyi V, Heinz-Erian P, Entenmann A, et al. Diagnosing lactose malabsorption in children: difficulties in interpreting hydrogen breath test results. *J Breath Res* 2016;10:016015. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/10/1/016015>

Teşekkür: Çalışma sırasındaki destek ve yoğun gayretleri nedeniyle, Hemşire Nevin Kiroğlu ve Emine Çilingir'e çok teşekkür ederiz.

Bu çalışma için, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.02.2013 tarih ve 2013/231 sayı ile izin alınmıştır.

Giant fibroepithelial polyp of vulva in a pregnant woman

Gebe bir kadında vulvada dev fibroepitelyal polip

Cihan Kabukçu, Derya Kılıç, Ümit Çabuş, Hatice Kuzular, Veysel Fenkçi

Gönderilme tarihi:17.09.2018

Kabul tarihi:03.01.2019

Abstract

Vulvar fibroepithelial polyp in a pregnant woman is a rare clinical condition. In this study, a case of a giant fibroepithelial polyp of vulva in a pregnant woman is reported. A pregnant woman presented with a pedunculated mass over right labium majus that grew up during pregnancy period was surgically removed. Surgical excision of the tumour was performed and postoperative recovery and pregnancy follow-up were uneventful. Fibroepithelial polyps are common lesions of skin but unusual locations have been rarely reported in literature. To the best of our knowledge, the presented case is one of the largest fibroepithelial polyp of vulva in a pregnant woman.

Key Words: Fibroepithelial Polyp, vulva, pregnancy, skin tag.

Kabukcu C, Kılıç D, Çabuş Ü, Kuzular H, Fenkçi V. Giant fibroepithelial polyp of vulva in a pregnant woman. Pam Med J 2019;12:329-331.

Özet

Fibroepitelyal polip (FEP), deri katlantılarında daha sık görülen, cilt renginde, pedüncüle deri ekidir. Vulvada küçük boyutta polipler sık olsa da büyük olanları nadir olarak görülür. Mevcut olgu sunumunda, gebelik döneminde büyüme gösteren, vulvadan köken alarak çok büyük boyuta ulaşan FEP rapor edilmiştir. Kitle cerrahi olarak eksize edilerek, histopatolojik inceleme yapılmıştır. Yerleşim yeri ve boyut olarak nadir görülen, ayrıca gebelik döneminde hızla büyüyen vulvar FEP literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Fibroepitelyal polip, vulva, gebelik, akrokordon.

Kabukçu C, Kılıç D, Çabuş Ü, Kuzular H, Fenkçi V. Gebe bir kadında vulvada dev fibroepitelyal polip. Pam Tıp Derg 2019;12:329-331.

Introduction

Fibroepithelial polyps (FEP), also known as acrochordons or skin tags are one of the most common skin lesions that are small, soft, and usually pedunculated [1]. Fibroepithelial polyps differ in size from several millimeters to centimeters, and sometimes unusual giant variants are also evident. They are most often found in intertriginous areas such as neck, axilla or groin. Unusual locations such as vulva, penis are also reported in the literature [2]. They are frequently seen in obese patients and patients with diabetes mellitus. Pregnancy is also a risk factor, with an increased frequency during the second trimester [3]. Herein, we present a

pregnant woman at the 19th week of gestation with a giant fibroepithelial polyp grew up rapidly during pregnancy at labium majus; which is a rare site for fibroepithelial polyps.

Case Report

A 29-year-old pregnant woman at 18 weeks and 4 days, admitted to our outpatient clinic with the complaint of a soft pedunculated mass over right labium majus for two years. The lesion was small in size approximately 1-2 cm at the beginning of pregnancy but gradually increased to the current dimensions throughout four months. The lesion was asymptomatic. The physical and obstetric examinations

Cihan Kabukçu, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-mail: cihankabukcu@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-3331-5714) (Sorumlu yazar)

Derya Kılıç, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-mail: deryakilicsakarya@gmail.com (orcid.org/0000-0001-8003-9586)

Ümit Çabuş, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-mail: umitcabus@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5478-5673)

Hatice Kuzular, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-mail: dr_kuzularhatice@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-0048-4247)

Veysel Fenkçi, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-mail: veyselfenkci@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-4929-5252)

were normal, consistent with a viable 19-week pregnancy. On gynecological examination; a large pedunculated, soft, fleshy mass measuring 7x6x5 cm. with an irregular and corrugated surface was hanging from the right labia majus. There was no sign of inflammation or ulceration. It was a non-tender mass without any lymph node enlargement. All the laboratory tests were normal. Clinically it was diagnosed as giant fibroepithelial polyp of the vulva. Surgical excision of the tumor with primary closure was performed under local anesthesia. Histopathological examination revealed a polypoid tumor with an overlying stratified squamous epithelium with underlying fibrovascular stroma (Fig.1). A hyperplastic epidermis was showing papillomatosis and acanthosis. The stroma showed stellate cells and thickened blood vessels. Focal increase Ki-67 proliferation index of atypical keratinocytes in the lower third of the fibroepithelial polyp epithelium was detected. P16 was negative. A histopathological diagnosis of fibroepithelial polyp with vulvar intraepithelial neoplasia was made.

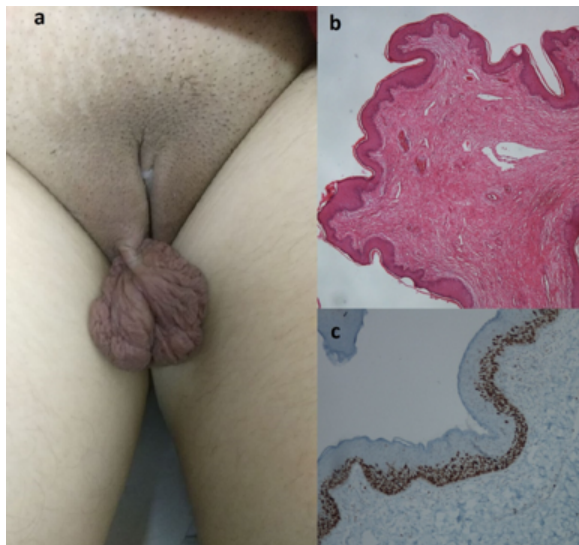


Figure 1. (a) Large pedunculated mass arising from right labium majus.

(b) Superficial multilayered flat epithelium with fibroepithelial polyp(H&E, x40).

(c) Increased ki 67 proliferation index in the lower third of the focal epithelium of the fibroepithelial polyp (Ki67, x100)

Discussion

Fibroepithelial polyps (FEP) have an incidence of 46% in the general population [4]. Although half of the general population have FEP, vulvar giant FEPs are rarely reported in the literature [4]. Beside this, giant FEPs are exceptionally rare in pregnant women [5]. To the best of our knowledge, there are only a few reports of a giant FEP on the labium majus during pregnancy in the literature [1, 5].

FEPs are frequently seen in diabetes mellitus and obese patients. A relation to endocrine disorders, carbohydrate, lipid metabolism, insulin resistance, and genetic predisposition has been reported [6]. Pregnancy is a risk factor for FEP development and growth. Pregnant women with FEPs and acanthosis nigricans have an increased risk of gestational diabetes [3, 7]. Our patient did not have gestational diabetes and was not obese. But in our case, fibroepithelial polyp grew up rapidly during pregnancy. Pregnancy-related hormonal changes, such as high estrogen and progesterone levels may facilitate the growth of FEPs. During pregnancy, hyperinsulinemia and the increase in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) may induce epithelial and fibroblastic growth, possibly explaining the growth of FEPs in pregnant women [8]. IGF-1, epidermal growth factor, and increased mast cell count are involved in the genesis and development of FEPs [9, 10].

FEPs are benign tumors. Neurofibroma, genital warts, premalignant fibroepithelial tumor, seborrheic keratosis, and angiomyxoma should be considered as a differential diagnosis [11, 12]. On rare occasions, squamous cell carcinoma may arise from a FEP [13]. Additionally, there are reported cases of basal cell carcinoma associated with these polyps [14]. In our case, there was the coexistence of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with FEP. Coexistence of VIN and FEP may increase the cancer progression. 2-15% of VIN cases may progress to vulvar cancer [15]. In recurrent VIN cases, there is higher risk for cancer [16]. Despite the low malignancy potential of FEPs, surgical excision and histopathologic examination are necessary especially for giant FEPs.

In conclusion, giant fibroepithelial polyp of the vulva is rarely seen in pregnancy. According to our knowledge, there are only a few reports of this condition. Surgical excision and

histopathological examination are necessary to exclude any malignancy.

Conflict of Interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

1. Armo M, Agrawal S, Minj M, Babbar K. Recurrent vulval fibroepithelial polyp with pregnancy: a rare presentation. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2013;2:245-247. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20130632>
2. Emir L, Ak H, Karabulut A, Özer E, Erol D. A huge unusual mass on the penile skin: Acrochordon. *Int Urol Nephrol* 2004;36:563-565.
3. Walker JL, Wang AR, Kroumpouzou G, Weinstock MA. Cutaneous tumors in pregnancy. *Clin Dermatol* 2016;34:359-367. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.008>
4. Garg S, Baveja S. Giant acrochordon of labia majora: An uncommon manifestation of a common disease. *J Cutan Aesth Surg* 2015;8:119-120. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.158454>
5. Eris Eken Z, Oltulu P, Alper S, Taskin B, Cay O. Case report of a very large skin tag in an unusual location that grew rapidly during pregnancy. *J Dermatol* 2014;41:366. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12425>
6. Şenel E, Salmanoğlu M, Solmazgöl E, Berçik İnal B. Acrochordons as a cutaneous sign of impaired carbohydrate metabolism, hyperlipidemia, liver enzyme abnormalities and hypertension: A case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04396.x>
7. Yılmaz E, Kelekci KH, Kelekci S. Skin tag and acanthosis nigricans: Do they have a predictive value for gestational diabetes mellitus? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119:419-422. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270478>
8. Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: A case-control study. *Int J Dermatol* 2007;46:1155-1159. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03287.x>
9. Sudy E, Urbina F, Maliqueo M, Sir T. Screening of glucose/insulin metabolic alterations in men with multiple skin tags on the neck. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:852-855. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06720.x>
10. El Safoury OS, Fawzy MM, El Maadawa ZM, Mohamed DH. Quantitation of mast cells and collagen fibers in skin tags. *Indian J Dermatol* 2009;54:319-322. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.57605>
11. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Chatterjee G, Bar C. Giant skin tags on unusual locations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:233. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02816.x>
12. Bagga R, Keepanasseril A, Suri V, Nijhawan R. Aggressive angiofibroma of the vulva in pregnancy: A case report and review of management options. *Med Gen Med* 2007;9:16.
13. Agir H, Sen C, Cek D. Squamous cell carcinoma arising from a fibroepithelial polyp. *Ann Plast Surg* 2005;55:687-688.
14. Chiritescu E, Maloney ME. Acrochordons as a presenting sign of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:789-794. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.112399>
15. Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, Natarajan S. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2018;148:126-131. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.10.029>
16. Fehr MK, Baumann M, Mueller M, et al. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2013;24:236-241. <https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.3.236>

Adenovirüs enfeksiyonu ile birlikte akut infantil hemorajik ödem gelişen bir olgu sunumu

A case report of acute infantile hemorrhagic edema with adenovirus infection

Kadriye Yalçın, İlknur Girişgen, Meltem Polat, Neşe Çallı Demirkan, Selçuk Yüksel

Gönderilme tarihi:26.10.2018

Kabul tarihi:19.12.2019

Özet

Akut infantil hemorajik ödem (AİHÖ); ateş, ödem, geniş purpurik deri lezyonları ile karakterize genellikle sistemik tutulum bulgusu olmadan birkaç gün veya hafta içerisinde kendiliğinden gerileyen ve süt çocuklarında görülen derinin lökositoklastik bir vaskülitidir. Hastalık başlangıçta oldukça ağır bir klinik tablo ile ortaya çıkmasına rağmen, klinik gidişat selim bir seyirde olup kısa sürede tamamen iyileşmektedir. Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte, enfeksiyon, aşılama ve ilaç tedavilerinin AİHÖ'ye neden olduğu düşünülmektedir. Bu yazıda literatürde nadir olarak bildirilmiş Adenovirüs enfeksiyonunun neden olduğu AİHÖ'ü 9 aylık erkek bir hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut infantil hemorajik ödem, Adenovirüs.

Yalçın K, Girişgen İ, Polat M, Demirkan Çallı N, Yüksel S. Adenovirüs enfeksiyonu ile birlikte akut infantil hemorajik ödem gelişen bir olgu sunumu. Pam Tıp Derg 2019;12:333-336.

Abstract

Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI) is cutaneous leukocytoclastic vasculitis which is characterized by fever, edema, large purpuric skin lesions and usually spontaneously regressed within a few days or weeks without systemic symptom. Despite the initially dramatic appearance of the disease, the clinical course is benign and is recovering in a short time. The etiology is not known but infection, vaccination and drug therapies are thought to cause AHEI. In this article, we present a 9-month-old male patient with AHEI caused by Adenovirus infection, which is reported rarely in the literature.

Key Words: Acute hemorrhagic edema of infancy, Adenovirus.

Yalçın K, Girişgen İ, Polat M, Demirkan Çallı N, Yüksel S. A case report of acute infantile hemorrhagic edema with adenovirus infection. Pam Med J 2019;12:333-336.

Giriş

Akut infantil hemorajik ödem (AİHÖ), genellikle 4-24 aylık çocuklarda nadir olarak görülen, deriye sınırlı bir lökositoklastik vaskülit tablosudur. Hastalığa yüz, kalça, ekstremiteler ve kulakta görülebilen, simetrik, hedef tarzında ya da annuler tarzda purpurik lezyonlar, yüz ve ekstremitelerde görülen ödem ve ateş tablosu eşlik edebilmektedir [1]. İlk kez 1913 yılında "el ve ayaklarda purpura, ürtiker ve anjionörotik ödem" olarak Snow tarafından tanımlanmıştır [2]. AİHÖ, klinik durumu itibarıyla meningokoksemi, purpura fulminans, septisemi ve diğer vaskülitler

ile karışabilmekte olup bu hastalıkların da ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gerekmektedir. Kliniğin çok hızlı ilerlemesi ve gürültülü bir tablo ile gelişmesine karşın hastalık kısa sürede spontan olarak tamamen iyileşme gösterir ve tekrarlama genellikle görülmez [3]. Adenovirüs enfeksiyonları çocukluk çağında sık olmasına ve teorik olarak enfeksiyonların AİHÖ'ü tetikleyeceği bilinmesine rağmen literatürde direkt Adenovirüs ilişkili AİHÖ yalnızca bir olguda bildirilmiştir. Bu çok nadir birlikteliği vurgulamak adına, bu yazıda Adenovirüs enfeksiyonunun neden olduğu AİHÖ'ü 9 aylık erkek bir hasta sunulmuştur [4].

Kadriye Yalçın, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: kkarciili@gmail.com (orcid.org/0000-0002-1620-8813) (Sorumlu yazar)

İlknur Girişgen, Dr. Öğretim Üyesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: igrisgen78@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2617-4466)

Meltem Polat, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: meltemtemizhan@gmail.com (orcid.org/0000-0002-4608-1286)

Neşe Çallı Demirkan, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji DENİZLİ, e-posta: nesesdemirkan@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5860-100X)

Selçuk Yüksel, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: selcukyuksele@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-9415-1640)

Olgu sunumu

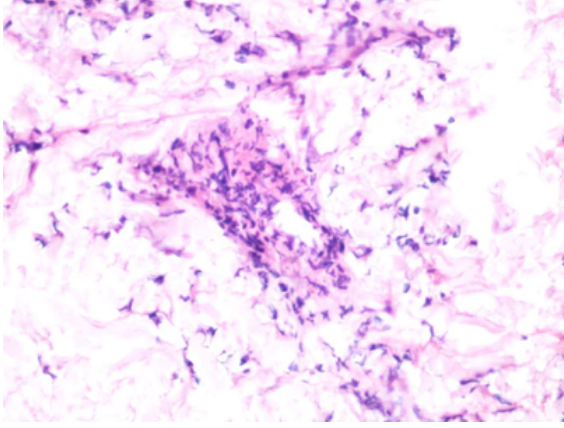
İki gün önce başlayan en yükseği 39,9 °C derece olarak ölçülen ateş ve 5 saat önce başlayan kırmızı-mor renkli döküntü şikayeti ile dış merkeze başvuran 9 aylık erkek hasta, meningokoksemik menenjit şüphesi ile kabul edildi. Hastanın ailesinden böcek sokması, ilaç kullanımı, enfekte kişiyle teması, yakın zamanda yapılan aşısı olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde, ateş: 37,8 °C derece, kan basıncı: 85/50 mmHg, ağırlık: 9700 gr (50-75 p), boy: 73 cm (50-75 p) idi. Orofarenks hiperemik, tonsiller membranöz görünümde, sol ayak lateralinde ve uyluk posteriorunda başlayan ardından ekstremitelere yayılan ve her iki kulak kepçesinde belirgin kırmızı-mor renkli basmakla solmayan makulopapüler döküntü, her iki ayak sırtında ödem mevcuttu (Resim 1-2). Diğer sistem muayeneleri olağan olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin: 9,8 gr/dl, lökosit: 26250 K/ul, trombosit: 313000 K/ul, CRP: 3,99 mg/l (Normal değeri: <0,5 mg/dl), eritrosit sedimentasyon hızı: 38 mm/saat, C3: 87,7 mg/dl (Normal değeri: 75-166 mg/dl), C4: 8 mg/dl (Normal değeri: 9,5-37 mg/dl), ANA negatif, INR: 1,31, APTT: 34,3 saniye, D-dimer: 1785 ng/ml, Fibrinojen: 302 mg/dl, CMV, EBV, rubella IgM serolojileri negatif, hepatit belirteçlerinde aşılama ya bağlı anti-HBs pozitifliği mevcuttu. Nazofarengeal sürüntü örneğinden yapılan PCR sonucunda Adenovirüs pozitif saptandı. Hastada tetkik sonuçları ve karakteristik döküntü özelliği nedeniyle akut infantil hemorajik ödem ön planda düşünüldü ve hastaya kutanöz lezyonların hızlı tutulumunu azaltmaya yönelik 1 mg/kg/gün dozunda intravenöz metilprednisolon tedavisi başlandı. PAS özel boyası ile boyanan ve 400x büyütme ile değerlendirilen cilt biyopsi örneği lökositoklastik vaskülit ile uyumlu değerlendirildi (Resim 3). Hastanın metilprednisolon tedavisi 3 gün intravenöz, ardından kademeli olarak düşülerek oral tedavi ile 20 güne tamamlandı. Takibinde cilt lezyonları ve ödemi gerileyen hasta kontrole gelmek üzere önerilerle taburcu edildi.



Resim 1. Sağ uyluk lateralinde en büyüğü 1x1 cm boyutunda makulopapüler anuler lezyonlar.



Resim 2. Sağ kulak kepçesinde 2x3 cm boyutunda geniş purpurik lezyon.



Resim 3. Oklar ile gösterilen alanda PAS özel boyası ile boyanan ve 400x büyütmede lökositoklastik vaskülit görüntüsü.

Tartışma

AİHÖ; ateş, ödem ve deride lokalize lökositoklastik vaskülitik lezyonlar ile karakterize çoğu zaman sistemik tutulum göstermeyen bir vaskülitir. Daha çok erkek çocukları etkilemekte ve özellikle kış aylarında görülme sıklığı artmaktadır. Hastalığın bileşenlerinden olan ödem genellikle kulak, yüz ve ekstremitelerde görülürken, döküntü; genellikle gövde dışında yerleşir ve iç organ tutulumu nadirdir ancak hematüri, proteinüri, mukozal tutulum görülebilir [1]. Hastalar hızlı gelişen ağır bir klinik tablo ile başvurmalarına rağmen en geç 3 hafta içerisinde klinik tablo dramatik bir şekilde düzelmektedir [3-6]. Ayırıcı tanıda meningokoksemi, Henoch Schönlein Purpurası (HSP), bakteriyemi, eritema multiforme, septik vaskülitler, Kawasaki hastalığı, ilaçların tetkiklediği vaskülitler, nekrotizan fasiit, travma mutlaka ekarte edilmelidir. Hastalık klinik tablo itibari ile HSP'ye çok benzemekte olup sistemik tutulum olmaması ile HSP'den ayrılmaktadır. Laboratuvar tetkiklerinin tanısız değeri olmamakla birlikte, lökositoz, sedimentasyon artışı, trombositoz, CRP artışı görülebilir [5]. Döküntü bölgesinden alınan punch biyopsi örneğinde lökositoklastik vaskülit gösterilmesi AİHÖ'nün histopatolojik özelliğidir. Ancak tanı cilt biyopsisi olmadan da klinik, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konulabilmektedir. AİHÖ'nün etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte geçirilmiş bakteriyel ve viral enfeksiyonlar (A grubu β hemolitik Streptokoklar, Hepatit B, Hepatit C, HIV, Sitomegalovirüs, E. coli, Coxsackie B4 virüs, Herpes simplex virus ve Rotavirüs), ilaç kullanımı (penisilin, sulfonamid, tiazidler ve bazı nonsteroid

antienflamatuarlar), immunizasyon öyküsü (difteri-boğmaca-tetanoz, kızamıkçık ve H1N1) ile rapor edilmiş vakalar literatürde bulunmaktadır [4, 6-12]. Bizim olgumuz da ateş, ödem ve purpurik deri lezyonları ile başvurdu. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastadan etiyojiiye yönelik alınan nazofarengeal sürüntü örneğinde Adenovirüs tespit edildi. Hastadan AİHÖ tanısına yönelik alınan punch biyopsi örneği şiddetli lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirildi. İmmunfloresans incelemede C3, IgG, IgA, IgM, IgE immün reaktanlarının hiçbirine rastlanmadı. Fibrinojen: Perivasküler (+) olarak tespit edildi (Resim 3). AİHÖ'nün spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte steroid ve antihistaminiklerin kullanılabileceği önerilmektedir [10]. Risikesan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek doz kortikosteroid tedavisinin AİHÖ olgusunun tedavi süresini kısalttığı ve lezyonların iyileşme sürecine katkıda bulunduğu belirtilmiştir [14]. Kortikosteroidlerin uygulanması, akut ve hızla genişleyen kutanöz lezyonların ve hastalığın hızlı ilerlemesini önlemeye yöneliktir [15]. Bizim olgumuza da AİHÖ'ye yönelik Metilprednizolon 1 mg/kg/gün dozunda başlandı. Takibinde membranöz tonsillit ve döküntülerinde belirgin azalma izlenirken, ateşi tamamen geçen hastanın akut faz reaktanları geriledi. Hastanın 10 gün sonraki poliklinik kontrolünde ateş ve ödeminin olmadığı, döküntülerinin tamamen gerilediği görüldü.

Sonuç olarak AİHÖ enfeksiyonlarının etkisi ile ortaya çıkabileceği teorik olarak bilinen ve kabul edilen bir durumdur. İlgili literatür tarandığında Adenovirüs'ün akut infantil hemorajik ödeme neden olabileceği belirtilmiş olsa da, buna ait kanıt olarak hep aynı kaynak gösterilmiş olup sadece bir olgu sunumu şeklindedir [4]. Jeannoel ve arkadaşları tarafından 1985 yılında yayınlanan makalede olgunun nedeni olarak Adenovirüs'e atıfta bulunulmuştur. Bunun dışında direkt Adenovirüs ilişkili olgu bildirimi yoktur. Bu nedenle olgumuzun literature katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1- Küçüktaşçı K, Semiz S, Çolpan A. Akut infantil hemorajik ödem. Türkiye Çocuk Hast Derg 2010;4:109-113.
- 2- Snow IM. Purpura, urticaria, and angioneuritic edema of the hands and feet in a nursing baby. JAMA 1913;61:18-19. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.1913.04350010020008>
- 3- Külcü NU, Değirmenci S, Arman D, Güven F, Say A. Bir olgu nedeniyle akut infantil hemorajik ödem. Çocuk Enf Derg 2007;1:33-35.
- 4- Jeannoel P, Fabre M, Payen C, Bost M. Acute hemorrhagic edema in infants: Role of adenoviruses? Apropos of a case. Pediatrie 1985;40:557-560.
- 5- Parlak AH, Kavak A, Alper M, Özyürek H, Kocabay K. Akut infantil hemorajik ödem: Bir vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg 2002;45:326-329.
- 6- Çaksen H, Odabaş D, Kosem M, et al. Report of eight infants with acute infantile hemorrhagic edema and review of the literature. J Dermatol 2002;29:290-295.
- 7- Ferreira O, Antunes I, Cruz MJ, et al. Acute hemorrhagic edema of childhood after H1N1 immunization. Cutan Ocul Toxicol 2011;30:167-169. <https://dx.doi.org/10.3109/15569527.2010.536797>
- 8- Karremann M, Jordan AJ, Bell N, Witsch M, Dürken M. Acute hemorrhagic edema of infancy: Report of 4 cases and review of the current literature. Clin Pediatr (Phila) 2009;48:323-326. <https://dx.doi.org/10.1177/0009922808323113>
- 9- Legrain V, Lejean S, Taieb A, Gulliard JM, Battin J, Malleville J. Infantile acute hemorrhagic edema of the skin: Study of ten cases. J Am Acad Dermatol 1991;24:17-22.
- 10- Saraçlar Y, Tınaztepe K. Infantile acute hemorrhagic edema of the skin. J Am Acad Dermatol 1992;26:275-276.
- 11- Lerner VD, Lombardi M, Scocco GL. Infantile acute hemorrhagic edema and, rotavirus infection, Pediatric Dermatology 2004;21:548-550. <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21504.x>
- 12- Ferrarini A, Milani GP, Bianchetti MG, Lava SAG. Acute hemorrhagic edema of infancy associated with Coxsackie virus infection. Arch Pediatr 2018;25:244. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.01.006>
- 13- Sert A, Yazar A, Odabaş D, Çelik A. Akut Infantil Hemorajik Ödem; İki Olgu Sunumu. Van Tıp Derg 2013;20:162-165.
- 14- Risikesan J, Koppelhus U, Steiniche T, Deleuran M, Herlin T. Methylprednisolone therapy in acute hemorrhagic edema of infancy. Case Rep Dermatol Med 2014;2014:853038. <https://doi.org/10.1155/2014/853038>
- 15- Da Silva Manzoni AP, Viecili JB, De Andrade CB, Kruse RL, Bakos L, Cestari TF. Acute hemorrhagic edema of infancy: A case report. Int J Dermatol 2004;43:48-51.

Cantrell pentalojisi

Cantrell's pentalogy

Ayhan Atıgan, Ümit Çabuş

Gönderilme tarihi:22.11.2018

Kabul tarihi:08.02.2019

Özet

Cantrell pentalojisi oldukça nadir görülen ve orta hat supraumbilikal abdominal defekt, sternum alt uç defekti, diafragma ön kısmında defekt, perikardın diafragma yüzünün eksikliği ve intrakardiyak anomaliler ile karakterize bir sendromdur. Az görülen bir anomaliler grubu olması nedeniyle ilgili literatür gözden geçirilerek olgumuza ait özellikler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Cantrell pentalojisi, abdominal duvar defekti (omfalosel), ektopia kordis.

Atıgan A, Çabuş Ü. Cantrell pentalojisi. Pam Tıp Derg 2019;12:337-341.

Abstract

Pentalogy of Cantrell is a rare congenital malformation. It's composed of defects of lower sternum, anterior diaphragm, midline supraumbilical abdominal wall, diaphragmatic pericardium with ectopia cordis. In this article we discussed Cantrell's pentalogy with the literature findings.

Key Words: Cantrell's pentalogy, abdominal wall defects (omphalocele), ectopia cordis.

Atıgan A, Çabuş Ü. Cantrell's pentalogy. Pam Med J 2019;12:337-341.

Giriş

Cantrell pentalojisi, ilk olarak 1958 yılında Cantrell, Haller ve Ravitch tarafından 5 vakalılık bir seride tanımlanan karın duvarı, sternum, diafram, perikard ve kalp defektlerini içeren bir sendromdur [1]. Cantrell-Haller-Ravitch Sendromu, pentaloji sendromu, peritoneo-perikardiyal diafram hernisi ve torako-abdominal ektopia kordis isimleriyle de anılan Cantrell pentalojisi 1/65.000-1/200.000 doğumda görülen nadir bir sendromdur. Erkek/kız oranı 1/1'dir [2].

Sendroma özgü olan anomalilerde farklılıklar olabildiği gibi, bazı olgularda beş grup anomali dışında cantrell pentalojisine eşlik eden değişik anomaliler de literatürde bildirilmiştir [3, 4]. Ensefalosel, meningomiyelosel, anensefali, spina bifida ve kraniyorafliflizi gibi nöral tüp defektleri Cantrell pentalojisi ile birlikte görülebilmektedir [5, 6]. Konsepsiyonun 14-18. günlerinde intraembriyonik mezodermin ventromedial migrasyonunda yetersizlik patogenezde rol oynamaktadır [7]. Özellikle

gestasyonun 14-15. günlerinde paryetal ve splenik mezodermin diferansiasyonunda patoloji olduğu düşünülmektedir. Paryetal mezodermdaki problemler diafram ve abdominal defektlere, splenik mezodermdaki ise kalp ve perikardda defektlere neden olur [8].

Bu olguda düzenli takip olmayan ve ikinci trimesterin sonunda Cantrell pentalojisi tanısı konan ve aile tarafından sonlandırma istenmeyen ikiz gebelikte Cantrell sendromunun literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu sunumu

Son adet tarihi 19/05/2017 olan 29 yaşındaki hastamız 21 hafta 4 gün ikiz gebelik ve fetal anomali şüphesi ile kliniğimize sevk edildi. Özgeçmişinde özellik olmayan hastamızda ve ailesinde konjenital anomali öyküsü bulunmuyordu. İkiz gebeliği mevcut olan hastamızın geçirilmiş operasyon ve gebelik öyküsü de yoktu. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda ayrı ayrı yapılan obstetrik ultrasonografi

incelemelerinde dikoryonik diamniyotik 21 hafta 6 günlük ve 20 hafta 6 günlük intrauterin ikiz canlı gebelik saptandı. Oligohidramniyoz olan fetusta fetal karın ön duvarında geniş bir defektin bulunduğu, karaciğer, mide ve kalbin büyük bir kısmının bu defekt düzeyinde ekstrakorporal yerleşimli olduğu, defektin zarla çevrili olup umbilikal kordun bu kese içinde olduğu, hidrosefali izlendi (Resim 1a, 1b ve 1c). Hastada fetal omfalosel ve ektopia kordis bulguları ile Cantrell pentalojisi düşünüldü. Hastamıza Perinatoloji polikliniğimizde fetosit önerildi. Hastamız gebelik devamını istedi. Başka şehirde ikamet eden hastamız kontrollerine gelmedi. Hasta gebeliğinin 32 hafta ve 4. gününde (02/01/2018) yeniden kuvvetli sancıları ile polikliniğimize başvurdu. Daha önceden de Cantrell pentalojisi olarak tanımlanan fetusta kardiyak aktivite izlenmedi ve ex fetus olarak kabul edildi. Canlı fetusun transvers duruşu nedeniyle kuvvetli kasılmaları olan gebemiz C/S ile doğumunu yaptı. Canlı fetus 1860 gr kız iken, iuex olan fetus 1430 gr erkek görünümündü. Doğumda patolojiye gönderilen plasentalardan canlı fetusun kordonunda 2 arter 1 ven görülürken, ex fetusun kordonunda yalnızca 2 arter içerdiği raporlanmıştır.



Resim 1a. O: Omfalosel kesesi, H: Hidrosefali, E: Ektopia kordis ve anormal kalp yapısı, K: Anaekoik kistik yapı, M: Meningomyelosomal kesesi.

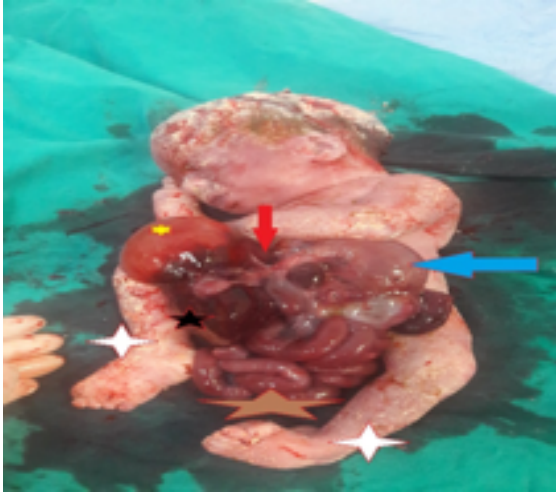


Resim 1b. E: Ektopia kordis, M: Meningomyelosomal kesesi.

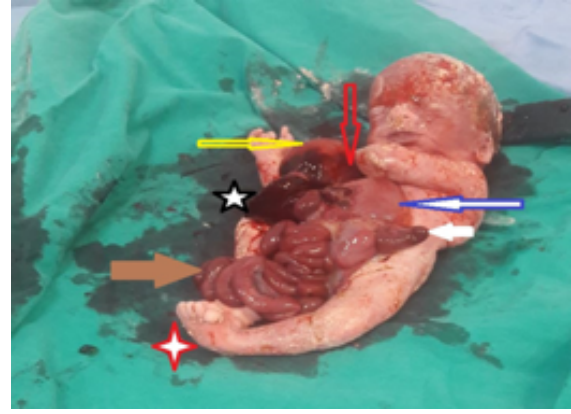


Resim 1c. H: Hidrosefali.

Ex fetusun yapılan makroskopik incelemesinde toraks ve batin ön duvarının tamamen açık olduğu ve bu defekten iç organların protrüze olduğu gözlenmiştir (Resim 2a, 2b ve 2c). Ayrıca vertebral füzyon bozukluğu dikkat çekmiştir. Otopsi ailesi tarafından reddedilen ex fetusa kromozom incelemesi yapılamadı. Takiplerinde komplikasyon gelişmeyen hasta postoperatif 2. günde taburcu edildi.



Resim 2a. Kırmızı ok ektopi kordis, mazi ok mide, beyaz yıldız pes ekinovarus.



Resim 2c. Kırmızı ok ektopi kordis, beyaz ok dalak, kahverengi ok barsaklar, beyaz yıldız pes ekinovarus, sarı ok kistik yapı, siyah yıldız karaciğer.



Resim 2b. Sarı ok skolyoz (vertebra anomalisi), Pembe yıldız karaciğer, mor ok pes ekinovarus.

Tartışma

Epigastrik omfalosel, sternum alt uç defekti, diafragma hernisi, perikardın diafragma yüzünün eksikliği ve kardiyak anomalilerden oluşan Cantrell pentalojisinin tanısını koymak için en az üç komponentinin olması yeterlidir [9]. Literatürde 1987-2007 arasında 20 yıllık sürede toplam 58 vaka bildirilmiştir [10]. Cantrell pentalojisi, Toyama ver ark. tarafından 1972 yılında 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grupta tüm defektler yer alır. İkinci grupta sadece 4 defektin görülmesi mevcutken, Üçüncü grupta ise defektlerin çeşitli kombinasyonları ile inkomplet olarak görülmesi yer alır [9]. Olgumuz tüm komponentlerin izlenmesi nedeniyle Toyama sınıflamasına göre birinci grupta yer almaktadır.

Omfalosel bu sendromun anomali kompleksi içerisindeki temel bileşendir. Embriyonik yaşamın 3. haftasından itibaren mezoderm migrasyonunun sefalik ve kaudal kısmında yetersizliği omfaloselin patogenezi içindeki temel mekanizmadır. Füzyon yetersizliği sefalik kısımda olursa dudak ve damak yarıkları, sternum defektleri ve omfalosel gelişir [11]. Abdomendeki defektlerin gelişmesi ise farklı bir mekanizma sonucunda mezoderm ventral migrasyonu yetersizliği nedeniyle oluşur. Bu tür olgular genellikle sporadiktir ve çoğu X kromozomunun lokal genlerindeki mutasyonlarından dolayı geliştiği düşünülmektedir [12]. Bizim olgumuzun ailesel hikayesi bulunmamakla birlikte sporadiktir. Postpartum dönemde ailesi tarafından karyotip

analizine izin verilmediğinden, ex fetusun kromozom yapısı tespit edilememiştir.

Cantrell pentalojisinde prognozu belirleyen en önemli etken kalp anomalileridir. Ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), büyük damarların transpozisyonu, pulmoner arter hipoplazisi gibi anomaliler daha sık görülen kardiak patolojilerdir [13]. Kendi olgumuzda torako-abdominal tip ektopia kordis saptanmıştır. Ön duvar defektinin büyük olması fetusun yaşam ihtimalini azaltır. Bizim olgumuz intrauterin mort fetus olarak tespit edilmiştir.

Cantrell pentalojisi tanımlandığı ilk günden itibaren beş ana defekttan başka olgularda ek patolojiler de tanımlanmıştır [14]. En çok yarık damak ve dudak, vertebral anomaliler, pulmoner hipoplazi, ensefalosel ve club foot anomalileri bildirilmiştir [15, 16]. Bizim olgumuzda pes ekinavrus, ektopi kordis, meningomyelosel, akciğer hipoplazisi, omfalosel, kifoskolyoz, hidrosefali gözlenmiştir. Ayrıca ikiz gebelikte fetusun biri sağlıklı olup birinde cantrell sendromuna sahip olduğu dünya genelinde çok nadir vaka vardır. Üstelik meningomyelosel, hidrosefali ve pes ekinavrus gibi ek anomalilerin görülmesiyle vakamız daha da ilginçleşmiştir.

Prenatal dönemde Cantrell sendromu tanısı USG veya magnetik rezonans (MR) ile çok rahat konulabilmektedir. Özellikle son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle birlikte bu sendrom ilk trimesterde de rahatça tespit edilebilmektedir. Birinci trimester taramasında artmış ense kalınlığı ve kistik higroma akla Cantrell sendromunu getirmelidir. Bizim olgumuz takipsiz olduğundan birinci trimester taraması yapılamamıştır. USG'de omfalosel tespit edilmesi durumunda Cantrell pentalojisinden şüphelenilmelidir. Ektopia kordisin gösterilmesi tanı için kritiktir. Omfalosel ile birlikte ektopia kordis genellikle torako-abdominal ön duvardan birlikte protrüze olmaktadır [17].

Prenatal dönemde Cantrell pentalojisi tespit edilen olgular için aileye ayrıntılı bilgi verilmelidir. Gebeliğin devamına karar verilen olgularda doğum öncesinde pediatrik cerrah hazırda tutulmalıdır.

Sonuç olarak fetusta omfalosel tespit edilmesi durumunda ultrasonografik muayene ayrıntılı yapılmalıdır ve akla Cantrell pentalojisi getirilmelidir. Cantrell pentalojisi tanısı konan olgular tersiyer merkezde perinatolog, çocuk

kardiyolojisi, genetik danışmanlıkla takip edilmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart. *Surg Gynecol Obstet* 1958;107:602-614.
2. Desselle C, Herve P, Toutain A, Lardy H, Sembely C, Perrotin F. Pentalogy of Cantrell: Sonographic assessment. *J Clin Ultrasound* 2007;35:216-220. <https://doi.org/10.1002/jcu.20318>
3. Carmi R, Boughmann JA. Pentalogy of Cantrell and associated midline anomalies: A possible ventral midline developmental field. *Am J Med Genet* 1992;42:90-95. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320420118>
4. Bognoni V, Quartuccio A. First trimester sonographic diagnosis of Cantrell's pentalogy with exencephaly. *J Clin Ultrasound: JCU* 1999;27:276-278.
5. Dane C, Dane B, Yayla M, Cetin A. Prenatal diagnosis of a case of pentalogy of Cantrell with spina bifida. *J Postgrad Med* 2007;53:146-148.
6. Ranganath P, Pradhan M. Complete pentalogy of Cantrell with craniorachischisis: A case report. *J Prenat Med* 2012;6:10-12.
7. Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart. *Surg Gynecol Obstet* 1958;107:602-614.
8. Ghidini A, Sirtori M, Romero R, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell. *J Ultrasound Med* 1988;7:567-572.
9. Toyama WM. Combined congenital defects of anterior abdominal wall, sternum, diafragm, pericardium and heart: A case report and review of the syndrome. *Pediatrics* 1972;50:778-792.
10. Van Hoorn JH, Moonen RM, Huysentruyt CJ, van Heurn LW, Offermans JP, Mulder AL. Pentalogy of cantrell: Two patient and a review to determine prognostic factors for optimal approach. *Eur J Pediatr* 2008;167:29-35. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0578-9>
11. Kachare MB, Patki VK, Saboo SS, Saboo SH, Ahlawat K. Pentalogy of Cantrell associated with exencephaly and spinal dysraphism: Antenatal ultrasonographic diagnosis. Case report. *Med Ultrason* 2013;15:237-239.
12. Parvari R, Carmi R, Weissenbach J, Pilia G, Mumm S, Weinstein Y. Refined genetic mapping of X-linked thoracoabdominal syndrome. *Am J Med Gen* 1996;61:401-402. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960202\)61:4<401::AID-AJMG18>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960202)61:4<401::AID-AJMG18>3.0.CO;2-W)

13. Yang TY, Tsai PY, Cheng YC, Chang FM, Chang CH. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell using three-dimensional ultrasound. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013;52:131-132. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2013.01.017>
14. Fernandez MS, Lopez A, Vila JJ, Lluna J, Miranda J. Cantrell's pentalogy. Report of four cases and their management. *Pediatr Surg Int* 1997;12:428-431.
15. Bognoni V, Quartuccio A. First-trimester sonographic diagnosis of Cantrell's pentalogy with exencephaly. *J Clin Ultrasound* 1999;27:276-278.
16. van Hoorn JH, Moonen RM, Huysentruyt CJ, van Heurn LW, Offermans JP, Mulder AL. Pentalogy of Cantrell: Two patients and a review to determine prognostic factors for optimal approach. *Eur J Pediatr* 2008;167:29-35. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0578-9>
17. Doganay S, Kantarci M, Tanriverdi EC. Pentalogy of cantrell with craniorachischisis: MRI and ultrasonography findings. *Ultraschall Med* 2008;5:278-280. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027996>

Sol ventrikül nonkompaksiyonu:Manyetik rezonans görüntüleme bulguları

Left ventricular noncompaction: Magnetic resonance imaging findings

Hüseyin Gökhan Yavaş, İbrahim Hasbey, İsmail Doğu Kılıç, Furkan Ufuk

Gönderilme tarihi:29.01.2019

Kabul tarihi:22.03.2019

Özet

Sol ventrikül nonkompaksiyonu (SVNC), sol ventrikül miyokardının nadir görülen morfo-lojik bir anomalisidir. Sol ventrikül boşluğu ile komşu derin intertrabeküler oyuklar ile tra-beküle halde miyokard ile karakterizedir. Sol ventrikülün apikal ve midventriküler seg-mentleri en sık etkilenen kesimlerdir. SVNC'li hastalar asemptomatik olabileceği gibi bu hastalarda göğüs ağrısı, kalp yetmezliği ve aritmiler görülebilir. İleri hastalık aşamalarında, çoğu hastada kalp yetmezliği gelişir. Ek olarak, SVNC embolik olaylara, aritmilere ve ani ölüm gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar, yüksek riskli hastaların erken tanı ve zamanında tedavisi ile önlenir. Biz burada asemptomatik bir SVNC olgusu sunarak SVNC'nin manyetik rezonans görüntüleme bulgularını ortaya koymayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak MR,kardiyomiyopati,kalp yetersizliği,miyokard trabekülasyonları,ani ölüm.

Yavaş HG, Hasbey İ, Kılıç İD, Ufuk F. Sol ventrikül nonkompaksiyonu: Manyetik rezonans görüntüleme bulguları. Pam Tıp Derg 2019;12:343-346.

Abstract

Left ventricular noncompaction (LVNC) is a rare morphological abnormality of the left ventricular myocardium. It is characterized by trabeculated myocardium with adjacent deep intertrabecular recesses communicating with the left ventricular cavity. Most com-monly, the apical and midventricular segments of left ventricle are affected. Patients with LVNC may have no symptoms or present with chest pain, heart failure, and arrhythmias. In the advanced disease stages, heart failure is present in most of the patients. In additi-on, LVNC can lead to fatal complications, such as embolic events, arrhythmias, and sud-den death. These complications can be avoided with early diagnosis and timely treat-ment of patients at high risk. Herein, we presented an asymptomatic case of LVNC and our aim was to demonstrate the magnetic resonance imaging findings of LVNC.

Key Words: Cardiac MRI,cardiomyopathy,heart failure,myocardial trabeculations,sudden death.

Yavaş HG, Hasbey İ, Kılıç İD, Ufuk F. Left ventricular noncompaction: Magnetic resonance imaging findings. Pam Med J 2019;12:343-346.

Giriş

Nonkompakte miyokard, organogenez aşamasında kalp kası fibrillerinin gelişiminin duraksaması sonucu ortaya çıkan nadir bir hastalık olup, kalp kası fonksiyon bozukluğu eşlik ettiğinde süngerimsi görünümü nedeniyle süngerimsi (spongiform) kardiyomiyopati olarak adlandırılır [1]. Subendokardiyal miyokardın gelişimini tamamlanmaması nedeniyle trabekülasyonlar ve boşluklar oluşur [2]. Ayrıca kompakte miyokard dokusu ince kalır ve nonkompakte miyokard

dokusu daha kalın görülür [3]. Başlangıçta, klinik semptomlar spesifik olmayıp hastalar göğüs ağrısı, kalp yetmezliği veya çarpıntı şikayetiyle başvurabilir [4, 5]. İlerleyen dönemde kalp yetmezliği hastaların yarısından fazlasında görülür ve sistolik fonksiyon bozukluğu en sık bulgudur [6, 7]. Ayrıca, tromboemboli, aritmi ve ani ölüm gibi komplikasyonlara yol açabilir [8]. Bu komplikasyonlar erken tanı ve yüksek riskli hastaların zamanında tedavisi ile önlenir. Biz burada sol ventrikül nonkompaksiyonu (SVNK) bulunan bir olgu eşliğinde klinik ve manyetik

Hüseyin Gökhan Yavaş, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: huseyingokhanyavas@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4220-3482) (Sorumlu yazar)

İbrahim Hasbey, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: ibrahimhsby@gmail.com (orcid.org/0000-0002-9962-6200)

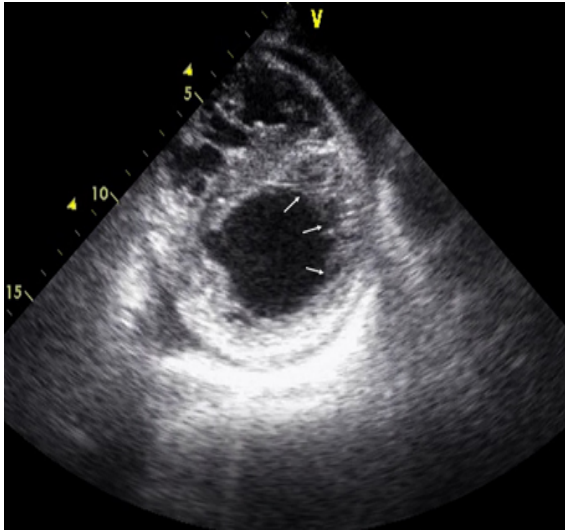
İsmail Doğu Kılıç, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: idogukilic@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-5270-3897)

Furkan Ufuk, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: furkan.ufuk@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-8614-5387)

rezonans görüntüleme bulgularını sunmayı amaçladık.

Olgu

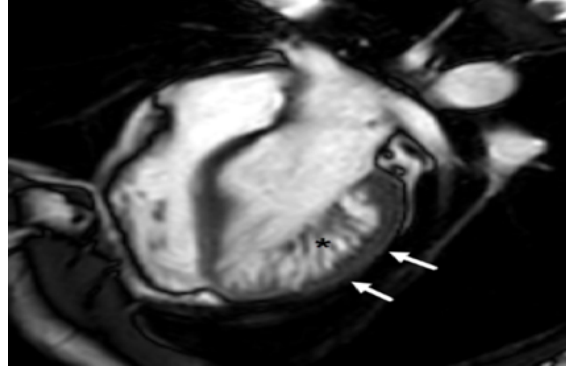
Aktif şikayeti olmayan 19 yaşındaki erkek hasta spor yapabilmek için sağlık raporu almak üzere hastanemize başvurdu. Egzersizle birlikte nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop, veya herhangi bir çarpıntı hikayesi yoktu. Ayrıca kronik hastalık, sigara-alkol kullanımı veya cerrahi operasyon öyküsü de mevcut değildi. Aile öyküsünde ise ani kardiyak ölüm, miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği mevcuttu. Fizik muayene bulguları normal sınırlarda olup kan basıncı, 125/75 mm Hg; nabız, 82 idi. Yapılan iki boyutlu ekokardiyografide (EKO) sol ventrikül apeksinde trabekülasyon artışı saptandı (Resim 1). Bölgesel duvar hareket bozukluğu saptanmadı. Ejeksiyon fraksiyonu %65 ile normal sınırlarda bulundu. Laboratuvar analizinde özellik saptanmadı. İleri inceleme amaçlı hastaya kontrast madde verilmeden kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı.



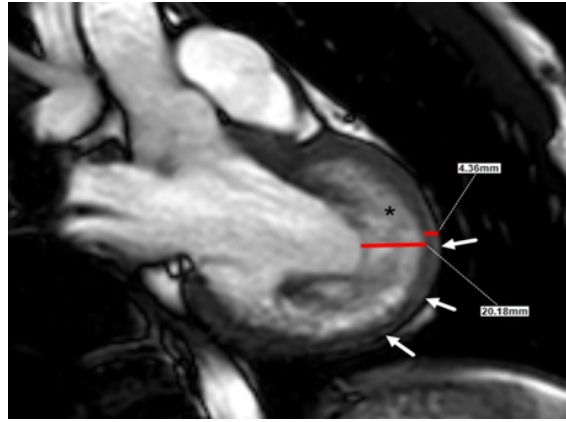
Resim 1. Kısa aks ekokardiyografi görüntüsünde sol ventrikül duvarlarında trabekülasyon artışı izlenmektedir (oklar).

Yapılan kardiyak MRG'de, sol ventrikül duvar hareketleri normal bulundu ancak sol ventrikülde midventriküler ve apikal kesimlerinde belirgin trabekülasyon artışı ve derin trabeküller arası oluklar izlendi. Ayrıca sol ventrikül serbest duvarında incelme mevcuttu. Bu düzeyden yapılan ölçümde nonkompakte/kompakte

miyokard kalınlık oranı 4,6 olarak hesaplandı ve bulgular sol ventrikülde nonkompaksiyonu (SVNK) ile uyumlu bulundu (Resim 2 ve 3). Hasta asemptomatik olduğundan ek bir inceleme veya müdahale yapılmadı. Hasta yakın takibe alınarak ani ölüm riski nedeniyle spordan uzak durması sağlandı.



Resim 2. Dört odacıklı diyastol sonu steady-state free precession MR görüntüsünde sol ventrikül duvarlarında belirgin trabekülasyon artışı (*) ve kompakte miyokard dokusunda incelme izlenmektedir (oklar).



Resim 3. Sol ventrikülün uzun eksenli diyastol sonu steady-state free precession MR görüntüsünde ventrikül duvarlarında belirgin trabekülasyon artışı (*) ve kompakte miyokard dokusunda incelme izlenmektedir (oklar). Kompakte olmayan/kompakte miyokard oranı 2.3'ten yüksek olup yaklaşık 5 olarak hesaplanmıştır.

Tartışma

Ventriküler nonkompaksiyon nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte sıklığı yetişkinlerde %0,05 civarındadır [1]. Herhangi bir yaşta klinik bulgu verebilmekte veya bizim olgumuzda olduğu gibi asemptomatik dönemde tesadüfen saptanabilirler [2-4]. Klinik bulgular genellikle çocukluk çağında ortaya çıkmakta olup bunlar konjestif kalp yetmezliği, tromboembolik olaylar, senkop veya siyanoz olabilmektedir [4-7].

Ventriküler nonkompaksiyon nöromusküler hastalıklar, metabolik ve mitokondriyal hastalıklar, Barth sendromu, distal 5q delesyonu, Melnick-Needless Sendromu gibi hastalıklarla birlikte olabileceği gibi, bizim olgumuzdaki gibi tek başına da ortaya çıkabilir [1]. Hastaların yaklaşık %12'sinde ise eşlik eden başka kardiyak malformasyonlar saptanmaktadır [2]. Bizim olgumuzda ise EKO veya MRG ile ek kardiyak malformasyon saptanmadı.

Nonkompaksiyon kardiyomiyopati her iki ventrikülü de tutulabilir ancak sıklıkla bizim olgumuzdaki gibi sol ventrikül apikal bölge tutulumu görülür. Sağ ventrikül tutulumu oldukça nadir görülmektedir [3]. Tanıda EKO, MRG ve bilgisayarlı tomografi yardımcı yöntemlerdir. Nonkompakte/kompakte miyokard tabakası kalınlığının oranının 2,3'ün üzerinde olması, en az dört adet trabekülasyon ve trabeküller arası oyuk bulunması tanı koydurur [4]. Kardiyak MRG, EKO'ya göre miyokardiyal trabekülasyonlar hakkında daha doğru ve detaylı bilgiler verir. Ayrıca 2 boyutta inceleme sağlayan ekokardiografiye göre 3 boyutlu yaklaşım sağlaması en büyük avantajıdır. Kardiyak MRG'nin özellikle anterior, anterolateral ve inferolateral segmentlerin değerlendirilmesinde 2 boyutlu ekokardiyografiden daha üstün olduğunu göstermiştir [5]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sol ventrikül apeksinin ve sağ ventrikülün EKO'ya göre daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. Ancak MRG'nin yüksek maliyetli olması, uzun süre ve çocuk hastalarda anestezi gerektirmesi dezavantajlarıdır.

Sol ventrikül nonkompaksiyonu tanısı konulduğunda, tromboembolizm riski bulunan hastalara antikoagülan verilmesi [8, 9], yaşamı tehdit eden aritmileri bulunan hastalara ise implante edilebilir bir kardiyoverter defibrilatörün (ICD) profilaktik yerleştirilmesi

ölümcül komplikasyonları önleyebilir [10]. Bizim olgumuzda tromboemboli riski bulunmadığından ve aritmisi olmadığından hasta takibe alınmıştır.

Sonuç olarak sol ventrikül nonkompaksiyonu (SVNK) nadir bir kardiyak hastalık olup SVN tanısı görüntüleme ile sağlanır. Ekokardiografi ilk basamak görüntüleme yöntemi olup kardiyak MRG, SVNK'nin tanısında yüksek doğruluğa sahip referans yöntemdir. SVNK'nin tanısında görüntülemenin önemli rolü nedeniyle, bu hastalığın görüntüleme bulgularının bilinmesi gerekmektedir.

Çıkar İlişkisi: Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997;72:26-31. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)64725-3](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)64725-3)
2. Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorcopulo C, et al. Left ventricular noncompaction: Anatomical phenotype or distinct cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2157-2165. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.054>
3. Enríquez RA, Baeza VR, Gabrielli NL, Córdova AS, Castro GP. [Non compaction cardiomyopathy: A series of 15 cases]. *Rev Med Chil* 2011;139:864-871. <https://doi.org/S0034-98872011000700006>
4. Maheshwari M, Gokroo RK, Kaushik SK. Isolated non-compacted right ventricular myocardium. *J Assoc Physicians India* 2012;60:56-57.
5. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: A distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:493-500. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00755-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00755-5)
6. Thuny F, Jacquier A, Jop B, et al. Assessment of left ventricular non-compaction in adults: Side-by-side comparison of cardiac magnetic resonance imaging with echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:150-159. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.01.002>
7. Engberding R, Stöllberger C, Ong P, Yelbuz TM, Gerecke BJ, Breithardt G. Isolated non-compaction cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:206-213. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0206>
8. Yousef ZR, Foley PW, Khadjooi K, et al. Left ventricular non-compaction: Clinical features and cardiovascular magnetic resonance imaging. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-9-37>

9. Ivanov A, Dabiesingh DS, Bhumireddy GP, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular noncompaction in patients referred for cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:1-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006174>
10. Zuccarino F, Vollmer I, Sanchez G, Navallas M, Pugliese F, Gayete A. Left ventricular noncompaction: Imaging findings and diagnostic criteria. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:519-530. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.12326>

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan ederler.

İntrarenal reflü

Intrarenal reflux

Neslihan Yılmaz, Selçuk Yüksel

Gönderilme tarihi: 07.02.2019

Kabul tarihi:22.03.2019

Özet

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden böbreklere üreter yoluyla geri aktığı durum olarak adlandırılır. İntrarenal reflü (IRR), idrarın böbrek pelvisinden toplayıcı kanallar içine doğru geri kaçması (idrarın piyelotubuler geri akımı) olarak tanımlanır. IRR genellikle yüksek dereceli VUR ile birlikte bulunur. Bu olgu sunumunda yüksek dereceli VUR'u ve ona eşlik eden IRR'si olan bir erkek çocuk sunulmuştur. Hasta 2 yıllık izleminde antibiyotik profilaksisi kullanmamış, IRR'si kendiliğinden düzeldiği bilindiğinden, VUR'lu hastalardaki IRR insidansı %2 ile %10 arasında bildirilmektedir. Yüksek dereceli VUR'un spontan düzeldiği bilindiğinden, IRR'nin eşlik ettiği yüksek dereceli VUR'ların düşük doz antibiyotik profilaksisi ile izlenmesi önerilmektedir. Çünkü IRR var olsa bile ateşli idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olmadığı sürece prognozun fazlaca etkilenmediği belirlenmiştir. Hastada antibiyotik profilaksisi kullanılmamış ve takip döneminde hasta 2 kez İYE geçirmiştir. Buna rağmen IRR kaybolmuş, VUR derecesi belirgin olarak gerilemiştir. IRR ile birlikte böbrekte hasar riski artar. Bu nedenle IRR varlığı yüksek dereceli VUR'lu bebekler ve yeni doğanlarda daha dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Veziko-üreteral reflü, skar, renal papilla, profilaksi.

Yılmaz N, Yüksel S. İntrarenal reflü. Pam Tıp Derg 2019;12:347-350.

Abstract

Vesicoureteral reflux (VUR) is called a condition in which urine flows backward from the bladder to the kidneys via ureters. Intrarenal reflux (IRR) is defined as the urine back flow from the renal pelvis into the collecting ducts (pyelo-tubular backflow). IRR is usually associated with high-grade VUR. In this case report, a male infant with high-grade VUR associated with IRR was presented. During the 2-year follow-up, he did not use antibiotic prophylaxis, and his IRR improved spontaneously and VUR regressed. Incidence of IRR in patients with VUR is reported between 2% and 10%. Since the high-grade VUR is known to spontaneously recover, it is recommended that high degree VUR associated IRR should be followed with low-dose antibiotic prophylaxis. Because, even if there is an IRR, many studies are reported that the prognosis cannot be affected, if there is no febrile urinary tract infection. The patient could not use antibiotic prophylaxis, and urinary tract infections occurred two times during the follow-up period. However, IRR was disappeared, and the degree of VUR decreased significantly. The risk of scarring in the kidney increases with the presence of IRR. Therefore, the presence of IRR should be evaluated more carefully in infants and neonates with high-grade VUR.

Key Words: Vesico-ureteral reflux, scar, renal papilla, prophylaxis.

Yılmaz N, Yüksel S. Intrarenal reflux. Pam Med J 2019;12:347-350.

Giriş

Vezikoüreteralreflü (VUR), idrarın mesane içinden üreterlere oradan da böbreğin pelvikalikseal sistemi içine doğru geri akımı olarak tanımlanır ve genellikle işeme esnasında ortaya çıkar. Uluslararası reflü çalışma grubunun 1985 yılında yaptığı sınıflamada VUR beş ayrı derece ile ifade edilmiştir [1]. İntrarenal reflü (IRR) ise, idrarın böbrek pelvisinden toplayıcı kanallar içine doğru geri kaçması (idrarın piyelotubuler geri akımı) olarak tanımlanır [2]. Bu

durum işeme sistografisinde renal parankimin opaklaşması şeklinde ortaya çıkar. İlk kez 1965 yılında Brodeur ve ark. [3] tarafından tanımlanmıştır. Özellikle yenidoğanlarda ve bebeklerde yüksek dereceli VUR ile beraberdır [1]. Bununla birlikte her yüksek dereceli reflüde (III-V. derece) IRR olmayabilir. Literatürde VUR'lu hastalardaki IRR insidansı %2 ile %10 arasında bildirilmektedir [4].

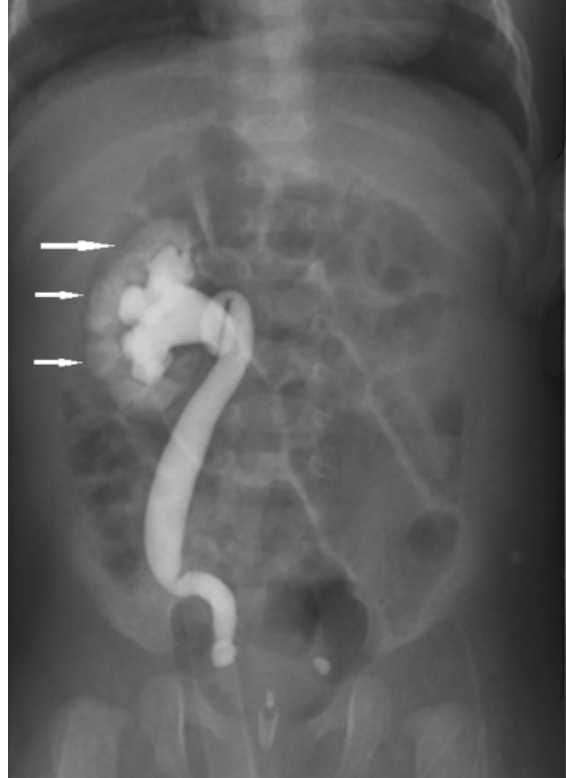
Bu olgu sunumunda IRR'si olan bir bebeğin uzun süreli izlemi ve böbrekleriyle ilgili sonuçları

temel alınarak literatür bilgisi ışığında takip ve tedavideki öneriler gözden geçirilmiştir.

Olgu sunumu

Üç aylık erkek hasta tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olması nedeni ile kliniğimize kabul edildi. Hastanın öz geçmişiinden yaşamının 6. ve 40. günlerinde iki kez ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği, bu dönemde yapılan üriner sistem ultrasonografisinde bilateral hidronefrozunun olduğu öğrenildi. Geçirdiği üst üriner enfeksiyonları sonrası mahallinde yapılan Tc-99m dimerkaptosüksinik asitli (DMSA) böbrek sintigrafisinde sağ böbreğinin normalden küçük, sol böbreğin ise boyut ve parankim fonksiyonunun normal olduğu belirtilmiş. Prenatal dönemde ultrasonografik inceleme yapıldığı ancak herhangi bir anormal bulgudan bahsedilmemiş olduğu, 22 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden son adet tarihine göre 41 haftalık normal doğum ile 2470 gr canlı erkek bebek olarak doğduğu öğrenildi. İlave olarak, hastanın annesi tarafından fışkırtarak idrar yapabildiğinin gözlemlendiği ifade edildi. Aile öyküsünde bir özellik yoktu. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 9,6 kg (3-10 p), boy: 81 cm (3-10 persantil), kan basıncı: 80/50 mmHg ile birlikte diğer sistem ve genital muayeneleri normal olarak saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde tam idrar incelemesi normal sınırlardaydı ve idrar kültüründe üreme saptanmadı. Diğer laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin: 10,4 g/dl, lökosit: 8510 K/uL, trombosit: 508000 K/uL, üre: 16 mg/dl, kreatinin: 0,2 mg/dl olarak bulundu. Kliniğimizdeki ilk renal ultrasonografi incelemesinde hastanın sağ böbrek uzun aksı 37 mm, parankim kalınlığı 6 mm, sol böbrek uzun aksı 45 mm, parankim kalınlığı 8 mm, iki taraflı böbrek parankim ekojenitelerinin de olağan olduğu görüldü. Aynı incelemede bilateral böbrek toplayıcı sisteminde dilatasyon ya da taş saptanmadı. Mesane boş olarak izlendi ve mesane duvar kalınlığı 3,5 mm olduğu belirlendi. Hastaya işeme sistografisi yapıldı ve dolduruluş ile işeme esnasında sağda 5. derece solda 1. derece VUR olduğu görüldü (Resim 1). Bu incelemede ilave olarak sağ böbrekte IRR saptandı (Resim 1, ok ile işaretli). Hastanın ailesine bilgi verilerek tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının böbrek üzerinde yapabileceği olası ilave hasarlanmalar açısından antibiyotik profilaksisi başlanmak istendi. Ancak ailesi antibiyotik kullanmak istemediğini belirtince

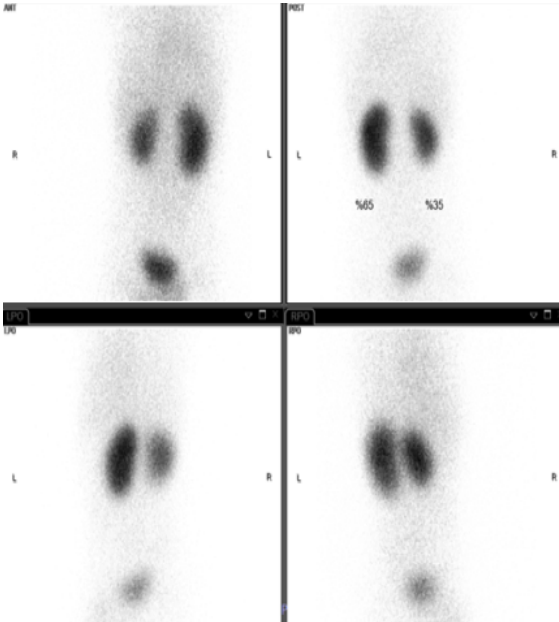
idrar yolu enfeksiyonu geçirip geçirmediğinin yakın takibi yapılması gerektiği belirtildi. Hasta 2 yıl boyunca profilaksisiz izlendi ve iki kez idrar yolu (ilki üst üriner, ikincisi alt üriner sistem) enfeksiyonu geçirdi. İzleminin ikinci yılı sonunda hastanın işeme sistografisi, üriner ultrasonografisi ve DMSA'lı böbrek sintigrafisi tekrarlandı. İşeme sistografisinde sağda 3. derece VUR izlendi, ancak IRR düzelmişti (Resim 2). Solda ise toplayıcı sistemde VUR kaybolmuştu. Bu dönemde yapılan üriner sistem ultrasonografisinde; sağ böbrek 53x24 mm, sol böbrek 65,5x22 mm boyutlarında, parankim kalınlıkları her iki tarafta 9 mm olarak ölçüldü. DMSA'lı sintigrafi incelemesinde sağ böbrekte radyoaktif tutulumun %35, sol böbrek %65 oranında olduğu görüldü. Sağ böbrekteki tutulumun diffüz azalma şeklinde olduğu gözlemlendi (Resim 3). Hasta halen profilaksisiz ve idrar yolu enfeksiyonu açısından yakın takip ile izleme devam edilmektedir.



Resim 1. Sağ böbreğe IV. derece VUR ve aynı tarafa IRR (ok ile işaretli), sol böbreğe I. derece VUR (işeme sistografisi incelemesi).



Resim 2. Sağ böbrekte IRR düzelmiş ve VUR derecesi azalmış, Sol böbreğe olan VUR düzelmiş (işeme sistografisi incelemesi).



Resim 3. Sağ böbrekte radyoaktif tutulumun %35 (diffüz azalma), sol böbrekte %65 oranında olduğu görülen Tc99m DMSA'lı böbrek sintigraf.

Tartışma

Ransley ve Riston [5, 6], IRR'nin mekanizmasının konkav papillalarda bulunan toplayıcı kanal orifislerinin papilla yüzeyine dik açılmasından kaynaklandığını saptamışlardır. Burada temel sorun VUR ile kalikseal yapıya kadar gelen idrarın konkav papilla yüzeyine dik açılan toplayıcı kanal ağzından kolaylıkla içeri girebilmesi ve böylelikle IRR'yi oluşturabilmesidir. Konkav papillalar ise orifisleri oblik seyrettiği için intra kalikseal basınç artınca bu duruma kapanarak yanıt vererek reflüye izin vermezler. Konkav papillalar böbreğin üst polünde daha fazla olmakla birlikte alt polde de bulunurlar [5, 6]. Bu durum normalde patolojik değildir. Ancak VUR ile birlikte olursa renal hasara neden olabilir. Ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçiren VUR'lu hastalarda IRR insidansı %2-10 arasında değişmektedir [4, 7]. IRR varlığı renal skar riskini artırır ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon, proteinüri ve böbrek yetmezliğinin gelişmesine kadar gidebilen sonuçları beraberinde getirebilir. IRR tedavisi halen tartışmalıdır. Baubrova ve arkadaşları [8], IRR'si olan hastalar ile IRR'si olmayan yüksek dereceli reflü hastalarını tekrarlayan İYE sıklığı açısından karşılaştırmışlar ve arasında herhangi bir fark saptamamışlardır. Araştırmacılar medikal tedavi sonrası kendiliğinden düzelmeye oranlarının aynı olduğunu da 3 yıllık takiplerinde ispatlamışlardır. Çalışmanın sonunda hastaların spontan düzelmeye oranlarının aynı olması nedeniyle IRR varlığının daha agresif bir tedavi gerektirmediğini önermişlerdir [8]. Fukui ve arkadaşları [9], IRR'si olmayan yüksek dereceli (3-5. derece) VUR'u olan hasta grubu ile IRR'nin eşlik ettiği yüksek dereceli VUR'u olan hasta gruplarının takibinde spontan düzelmeye açısından bir fark olmadığını göstermişlerdir. Ancak, belirli aralıklarla çekilen DMSA'lı böbrek sintigrafilerinde renal fonksiyon kaybının IRR'si olan grupta daha fazla olduğunu göstermişlerdir [9]. Shinaishi ve ark. [10], reflünün derecesinden çok araya giren ateşli enfeksiyonların renal hasar riskini artırdığını savunmaktadırlar. Geçmişte yapılan çalışmalarda ateşli idrar yolu enfeksiyonu ile birlikte IRR'nin varlığının renal skar riskini artırdığı bilindiğinden bu durumun bir cerrahi operasyon endikasyonu olduğu kabul edilirdi [11]. Günümüzde ise yüksek dereceli VUR'un spontan düzeldiği bilinmektedir. Bu nedenle IRR'nin eşlik ettiği yüksek dereceli vezikoureteral reflülerin düşük doz paroflaksi

ile izlenmesi önerilmektedir. Çünkü IRR var olsa bile ateşli idrar yolu enfeksiyonu olmadığı sürece prognozun fazlaca etkilenmediği belirlenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar yukarıda da belirtildiği gibi IRR ile birlikte olan yüksek dereceli VUR'un ve IRR'nin eşlik etmediği yüksek derece VUR ile aynı oranda düzeldiğini göstermektedir. Olgumuzda profilaksi kullanılmamış, hasta 2 kez İYE geçirmiştir. Buna rağmen IRR kaybolmuş, VUR derecesi belirgin olarak gerilemiştir.

Sonuç olarak halen tedavisi tartışmalı olsa da, IRR daha yüksek oranda renal hasarla birlikte olması nedeniyle yüksek dereceli VUR'lu hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-109.
- 2- Yüksel S. Intrarenal reflux. *NDT Plus* 2008;1:188-189. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfm050>
- 3- Brodeur AE, Goyer RA, Melick W. A potential hazard of barium cystography. *Radiology* 1965;85:1080-1084. <https://doi.org/10.1148/85.6.1080>
- 4- Cremin BJ. Observations on vesico-ureteric reflux and intrarenal reflux: A review and survey of material. *Clin Radiol* 1979;30:607-621.
- 5- Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res* 1975;3:111-113.
- 6- Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res* 1975;3:105-109.
- 7- Gotoh T, Asano Y, Nonomura K, Togashi M, Koyanagi T. Intrarenal reflux in children with vesicoureteral reflux. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1991;82:1480-1486.
- 8- Boubnova J, Sergent-Alaoui A, Deschênes G, Audry G. Evolution and prognosis value of intrarenal reflux. *J Pediatr Urol* 2011;7:638-643. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2010.09.015>
- 9- Fukui S, Watanabe M, Yoshino K. Intrarenal reflux in primary vesicoureteral reflux. *Int J Urol* 2013;20:631-636. <https://doi.org/10.1111/iju.12015>
- 10- Shiraishi K, Yoshino K, Watanabe M, Matsuyama H, Tanikaze S. Risk factors for breakthrough infection in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2010;183:1527-1531. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.039>
- 11- Uldall P, Frookjaer O, Kaas Ibsen K. Intrarenal reflux. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:711-715.

Amiyotrofik lateral skleroz tedavisinde güncel onaylanmış hastalık modifiye edici tedavi: riluzol ve edaravone

Actual disease modified treatment for amyotrophic lateral sclerosis: riluzol and edaravone

Zeynep Ünlütürk, Çağdaş Erdoğan

Gönderilme tarihi:13.12.2018

Kabul tarihi:26.03.2019

Özet

Motor nöron hastalığının prototipi olan Amiyotrofik lateral Skleroz (ALS) patogenezinin tam olarak anlaşılammış olması ve hastalığın yüz güldürücü bir tedavisinin olmaması tanı sürecini hasta ve hekim için endişe verici hale getirmektedir. ALS patogenezinde yer alan süreçlerin her birine ilişkin birçok farklı ajan denense de günümüzde belli ülkelerde onay alarak kendine yer bulmuş olan ajanlar riluzol ve edaravondur.

Anahtar Kelimeler: ALS, riluzol, edaravone.

Ünlütürk Z, Erdoğan Ç. Amiyotrofik lateral skleroz tedavisinde güncel onaylanmış hastalık modifiye edici tedavi: riluzol ve edaravone. Pam Tıp Derg 2019;12:351-355.

Abstract

The pathogenesis of the prototype of motor neuron diseases, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), is not fully understood and the lack of a satisfactory treatment of the disease makes the diagnosis process worrying for the patient and the physician. Although many agents are used for each of the processes in ALS pathogenesis, riluzol and edaravone are the agents that have found their place in certain countries.

Key Words: ALS, riluzol, edaravone.

Ünlütürk Z, Erdoğan Ç. Actual disease modified treatment for amyotrophic lateral sclerosis: riluzol and edaravone. Pam Med J 2019;12:351-355.

Giriş

1869'da Charcot tarafından tanımlandığından beri Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) tanı süreci, hasta için de hekim için de endişe verici olmuştur. Bunun en önemli nedenlerinden birisi ALS'ye neden olan süreçlerin henüz tam olarak anlaşılammış olması ve hastalığın yüz güldürücü bir tedavisinin olmamasıdır.

Günümüzde ALS patogenezinde birçok farklı sürecin rol oynadığı bilinmektedir. Bunların her biri ile ilgili farklı ajanlar denenmiş, denenmekte olup günümüzde belli ülkelerde onay alarak kendine yer bulmuş olanlar riluzol ve edaravondur.

Riluzol

Tüm dünyada yaygın kullanılan riluzol aslında önce iskemik beyin damar hastalığında denenmiş ama yüz güldürücü sonuç elde edilememiştir. İlk kez 1994 yılında Bensimon ve

arkadaşları riluzolün ALS'de etkili olabileceğini göstermiştir [1]. Bu çalışmaya 155 hasta alınmış ve riluzol ile plasebo karşılaştırıldığında riluzol alan grubun trakeostomi süresinin 3 ay kadar geciktiği, aynı grupta 12 ay sonunda sağkalım oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Tablo 1).

1996'da, aynı ekip 959 hastayı kapsayan bir çalışmada riluzolün 50, 100, 200 mg'lık dozlarını plasebo grubu ile karşılaştırmış; 50 mg'ın etkisiz olduğu, 100 ve 200 mg'ın etkinliğinin benzer olduğunu göstermiş ve 100 mg/gün kullanımı önermiştir [2]. 100 mg/gün riluzol alan gruptaki hastalar plasebo grubu ile karşılaştırıldıklarında ise riluzol alanlarda sağkalımın 3 ay fazla, trakeostomi süresinin 3 ay geç olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Zaten çaresiz olunan tedavi konusunda, ilk çalışma bile büyük etki yaratmış olup ilaç 1995'te Amerika'da, 1996'da Avrupa'da,

Zeynep Ünlütürk, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: zeynepunluturk@gmail.com (orcid.org/0000-0003-3236-6742) (Sorumlu yazar)

Çağdaş Erdoğan, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: drcagdaserdogan@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6231-7834)

1998'de Japonya'da onaylanmış ve geri ödeme almıştır. Ülkemizde de rutin reçeteleme ile karşılansmaktadır.

Riluzol ile ilgili, bu iki çalışma dışında iki tane daha randomize plasebo kontrollü çalışma [3, 4] ve birçok retrospektif çalışma yapılmış olup genel olarak hastalarda sağkalımı 2-3 ay, tra-

keostomi süresini 3-6 ay kadar geciktirebileceği öne sürülmüştür.

İlaç AAN [5] ve EFNS [6] rehberlerinde kendine yer bulmuş ve genel görüş olarak bu ilaçtan fayda görmesi beklenen ve beklenmeyen gruplar ileri sürülmüştür (Tablo 3).

Tablo 1. Trakeostomi ve 12 aylık sağkalım üzerine riluzol ve plasebonun etkisi.

Bensimon-1994	Plasebo (78)	100 mg Riluzol (77)
Trakeostomi	14.9 ay	17.7 ay
12 ay sonu sağkalım	%58	%74

Tablo 2. 100 mg/gün riluzolün trakeostomi ve sağkalım üzerine placebo ile karşılaştırmalı etkisi.

Lacomblez-1996	Plasebo (242)	100 mg Riluzol (236)
Sağkalım	11.8 ay	14.8 ay
Trakeostomi	13.5 ay	16.5 ay

Tablo 3. Riluzolden fayda görmesi beklenen,umulan,beklenmeyen gruplar.

Fayda Görmesi Beklenen	Kesin/muhtemel ALS, <5yıl,VC> %60, trakeostomi-
Fayda Görmesi Umulan	Olası ALS, > 5yıl, VC < %60, trakeostomi + mekanik ventilatör –
Fayda Görmesi Beklenmeyen	Diğer motor nöron hastalıkları, mekanik vantilatör +

Riluzolün glutamat eksitotoksitesini azaltarak, ALS üzerine etki gösterdiği düşünülmektedir. Glutamatın salınımını azalttığı, glial reuptake'i arttırdığı, NMDA reseptör yanıtını bloke ettiği, voltaj bağımlı sodyum ve yavaş inaktive potasyum kanalları üzerine etki ile aşırı uyarılabilirliği etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [7]. 2x50 mg, peroral olarak öğünlerden 1-2 saat önce alımı önerilmektedir. Son dönemde oral süspansiyon formu da geliştirilmiştir.

Yan etkileri; bulantı, asteni, gastrointestinal sistem yakınmaları, karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozulma, diare, somnolans, sinirlilik, anoreksi, pareteziler, başağrısı, kaşıntı, depresyon, pnömoni, pankreatit, methemoglobinemi, reversibl granulositopeni, hipertansiyon olup, özellikle KCFT yüksekliği açısından dikkatli olmak gerekir. Hastalarda ilk 3 ay ayda bir, sonra 3 ayda bir KCFT tekrarı gerekmektedir [8].

Edaravone

Edaravone da benzer şekilde önce serebral iskemide denenmiş ve etkin bulunarak Japonya'da onaylanmış ve birçok damar hastalığı hastasına uygulanmıştır [9].

Edaravone'un ALS'de olası etkileri, ilk defa deneysel bir çalışmada gösterilmiştir [10]. İlk klinik faz 2 çalışmada, oldukça az hastada 30 ve 60 mg'lık doz karşılaştırılmış ve 60 mg'ın etkili olabileceği öne sürülmüştür [11].

Bunu takip eden faz 3 çalışmaların ilki 205 hastayı analiz eden randomize plasebo kontrollü ALS-16 çalışmasıdır [12].

Bu çalışmaya 20-75 yaş arası, revize EL Escorial kriterlerine göre kesin, muhtemel, laboratuvar destekli muhtemel ALS olup fonksiyonel vital kapasitesi (FVC) 70'in üzerinde olan, hastalık süresi 3 yıldan az olan, Japon ALS şiddet evrelemesinde 1. evre(çalışabilir-ev işi yapabilir) ve 2. Evre(bağımsız yaşar

ancak çalışmaz) olan ve ilk 12 haftalık gözlem süresince revize ALS fonksiyonel dereceleme skalası (ALSFRS-R) nda 1-4 puan kayıp olan hastalar alınmıştır. Ancak 6 aylık çalışmanın sonucunda edaravone alan grup ile plasebo grubu arasında primer hedef olan ALSFRS skorlarında anlamlı sonuç elde edilememiştir.

6 aylık tedavi beklenen etkiyi göstermeyince daha uzun süre gözlem hedeflenerek ilk çalışmanın bir extension çalışması olan ALS-17 çalışması dizayn edilmiştir [13]. Bu çalışmaya 183 hasta alınmış ve 2. 6 ay boyunca; ilk 6 ay plasebo alanlara edaravone verilmiş (P-E grubu), ilk 6 ay edaravone alanların bir kısmına edaravone (E-E grubu), bir kısmına da plasebo verilmiş (E-P grubu) ancak sonuçta ALSFRS-R skorlarında yine anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Beklenen sonuç alınmayınca aynı ekip tarafından ilacın daha ağır hastalarda etkili olabileceği düşünülerek ALS-18 çalışması başlatılmıştır [14]. Burada ALS şiddeti 3. Evre (günlük yaşam için yardıma ihtiyaç duyar) 25 hastanın 13'üne edaravone verilmiş ancak anlamlı fark saptanmamıştır.

Aynı ekip tarafından ilk çalışma olan ALS-16 çalışması tekrar gözden geçirilmiştir [15].

Ana grup içerisinde 2 alt grup oluşturulmuş;

1. Etkinlik beklenen alt grup (EESP): FVC>80, ALSFRS-R'nin 12 başlığının her birinden en az 2 puan alan

2. dpEESP2y: kesin, muhtemel ALS tanısı olup, hastalık süresi <2 yıl olan

Nihayet ALSFRS'de değişimin bu iki alt grupta anlamlı olduğu gösterilmiştir (Tablo 4).

Bunun üzerine bu alt gruplara göre dizayn edilen ALS-19 çalışması yapılmıştır [16]. 137 hastanın tamamladığı çalışmada primer sonlanım hedefi olan ALSFRS-R'de düşmenin plaseboya göre anlamlı olarak daha az olduğu gösterildi (-5,01 vs -7,50). Ancak sekonder hedeflerde beklenen etki gözlenmedi. Yan etki plasebo ile benzerdi (%58-%57). Hatta ciddi yan etki plasebo grubunda daha fazla bildirildi (%24-%11)

İlaç 2015'te Japonya ve Kore'de; 2017'de ise Amerika'da FDA onayı aldı. Ülkemizde

Endikasyon dışı ilaç raporu prosedürü uygulanıyor. İlaç yurt dışından getiriliyor ancak geri ödeme yok.

Edaravone'un etkisini serbest radikal temizleyicisi olarak gösterdiği aynı zamanda glial inflamasyonu azaltabileceği öne sürülmüştür [17].

Edaravone 60 mg'lık ilacın 60 dk'da intravenöz infüzyonu ile uygulanır. Uygulamada 14 gün on, 14 gün off dönemleri vardır. İlaç ilk 14 gün boyunca her gün uygulanırken, diğer 14 günde 10 gün olarak uygulanır.

Edaravone ile ilgili bu çalışmalar ilacın onay almasını sağlarken birçok tartışmayı da beraberinde getirmiştir [18, 19].

Genel olarak, bu çalışmalarda kullanılan inklüzyon kriterlerinin hastaların çok küçük bir bölümünde geçerli olabileceği (%5-7), çalışma süresinin çok kısa ve hasta sayısının az olduğu, Asya dışı popülasyona etkisi ile ilgili çalışma olmadığı, maliyetli ve invaziv bir uygulama olduğu gibi eleştiriler ön plandadır.

Yine ALS hastalarında yapılan çalışmalarda beklenen 6 aylık ALSFRS-R düşüşünün ortalama 5,6 puan iken, bu çalışmalarda plasebo grubunda 7,5 puan gibi beklenenin üstünde kötüleşme olduğuna dikkat çekilmiştir.

Hatta gerek edaravone gerek plasebo grubunda hastalıkta beklenen lineer kötüleşmeden farklı şekilde keskin bir kötüleşmenin gözlemlendiği, bunun intravenöz infüzyonun bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür.

FDA onayından 1 ay sonra ENCALs görüş yayınladı [20]. Yukarıdaki eleştirilere ek olarak ilacın sağkalım, kas gücü üzerine etkisinin net olmadığı, uzun dönem etkinliğin bilinmediği, ağır hastalarda etkinliğinin bilinmediği vurgulanarak uzun süreli, farklı grupları içeren sağkalımı hedefleyen çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtildi.

Sonuç olarak bu iki ilaç şu an için kullanımda olan onaylanmış ilaçlar olmak ile birlikte ALS'de beklenen etkinlikten çok uzaktır. Her 2 ilacın birlikte kullanımı ile ilgili sıkıntı olmayıp çoğu çalışmada birlikte verildiği halde yine de beklenen etkiyi göstermediği açıktır.

Halen birçok klinik-preklinik deneysel çalışma ALS patogenezindeki farklı basamaklar ile ilgili farklı ajanları denemekte olup sonuçları merakla beklenmektedir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:585-591. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300901>
- Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet* 1996;347:1425-1431. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)91680-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91680-3)
- Yanagisawa N, Tashiro K, Tohgi H, et al. Efficacy and safety of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: double-blind placebo-controlled study in Japan. *Igakuno Ayumi* 1997;182:851-866. <https://doi.org/10.1080/14660820410019602>
- Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, et al. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2002;249:609-615. <https://doi.org/10.1007/s004150200071>
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review) report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009;73:1218-1226. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bc0141>
- EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, Andersen PM, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)–revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012;19:360-375. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>
- Practice advisory on the treatment of amyotrophic lateral sclerosis with riluzole. Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1997;49:657-659. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.3.657>
- Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;11:1756285617734734. <https://doi.org/10.1177/1756285617734734>
- Watanabe T, Yuki S, Egawa M, Nishi H. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:1597-1604.
- Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M. Treatment of wobbler mice with free radical scavenger. Elsevier Sci Amsterdam, Oxford, 2001;1221:335-340.
- Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7:241-245. <https://doi.org/10.1080/17482960600881870>
- Edaravone ALS Study Group, Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:610-617. <https://doi.org/10.3109/21678421.2014.959024>
- Writing group on behalf of the edaravone (Mci-186) Als 17 study group. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:20-31. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1362000>
- Writing group on behalf of the edaravone (Mci-186) Als 18 study group. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:40-48. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1361441>
- Edaravone (Mci-186) Als 16 study group. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:11-19. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1363780>
- Writing Group; Edaravone (MCI-186) Als 19 study group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:505-512. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30115-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30115-1)
- Hardiman O, Van Den Berg LH. Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon? *Lancet Neurol* 2017;16:490-491. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30163-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30163-1)
- Turnbull J. Is edaravone harmful? (A placebo is not a control). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018;19:477-482. <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1517179>
- Yeo CJJ, Simmons Z. Discussing edaravone with the ALS patient: an ethical framework from a U.S. perspective. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018;19:167-172. <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1425455>

20. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chandran S, et al. July 2017 ENCALS statement on edaravone. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2017;18:471-474. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1369125>

Pediyatrik metabolik hastalıklarda kardiyovasküler bulgular

Cardiovascular findings in pediatric metabolic diseases

Özlem Elkıran

Gönderilme tarihi:26.01.2019

Kabul tarihi:15.05.2019

Özet

Kardiyak bulgular pediyatrik metabolik hastalıkların birçoğuna eşlik eden önemli bir klinik sorundur. Hatta bazı metabolik hastalıklarda hastalığın ilk klinik bulgusu kardiyak bulgular olabilir. Kardiyak bulgular hastalığın seyrinde morbidite ve mortalitede önemli artışa neden olmaktadır. Kardiyomyopati metabolik hastalıklarda en sık görülen kardiyak problemdir. Bununla birlikte, mitokondriyal bozukluklar ve organik asidemilerde aritmiler, depo hastalıklarında ise kapak tutulumu daha belirgin bulgudur. Bu hastalıkların erken tanı ve tedavisi ile kardiyovasküler sorunlar da önemli bir oranda azalacaktır. Bu nedenle, metabolik hastalıklı çocukların takiplerinde kardiyak tutulum açısından mutlaka sistematik tarama yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, metabolik hastalık, kardiyovasküler bulgular.

Elkıran Ö. Pediyatrik metabolik hastalıklarda kardiyovasküler bulgular. Pam Tıp Derg 2019;12:357-366.

Abstract

Cardiac findings are an important clinical problem associated with many pediatric metabolic diseases. Even, cardiac findings may be first clinical manifestation of the disease in some metabolic diseases. Cardiac findings cause a significant increase in morbidity and mortality in the course of the disease. Cardiomyopathy is the most common cardiac problem in most metabolic diseases. However, arrhythmias are commonly seen in mitochondrial disorders and organic acidemias, while valve involvement is the most predominant finding in storage diseases. With the early diagnosis and treatment of these diseases, the cardiovascular problems will be reduced significantly. Therefore, in the follow-up of children with metabolic disease, systematic screening should be performed for cardiac involvement.

Key Words: Child, metabolic disease, cardiovascular findings.

Elkıran Ö. Cardiovascular findings in pediatric metabolic diseases. Pam Med J 2019;12:357-366.

Giriş

Metabolik hastalıklar genellikle önemli bir enzim aktivitesinin doğumsal veya edinilmiş nedenlerle azalması veya yokluğu sonucu gelişen pek çok organı etkileyen heterojen bozukluklardır. Günümüzde, doğumsal metabolik hastalıkların önemli bir bölümü ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Farklı kalıtsal özellikleri olmakla birlikte büyük çoğunluğu otozomal resesif geçişlidir. Bireysel düşünüldüğünde nadir görülen bu hastalıklar, birlikte düşünüldüğünde 1/800 gibi oranda oldukça yaygındır [1, 2]. Kalp metabolik olarak aktif bir organ olduğundan, metabolik hastalıklarda tutulma insidansı yüksek olup, farklı kaynaklarda %15-60 oranında bildirilmiştir [3, 4].

Doğumsal metabolik hastalıklar; üre siklus defektleri, karbonhidrat metabolizma

bozuklukları, aminoasit metabolizma bozuklukları, organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon defektleri, mitokondriyal hastalıklar, pürin ve pirimidin bozuklukları, lizozomal depo hastalıkları ve kolesterol biyosentez bozuklukları olarak sınıflandırılabilir [5].

Olguların çoğunda altta yatan mekanizma metabolik yolakta görevli proteini kodlayan genin mutasyonudur. Bu mutasyon sonucu farklı substratların sentezi veya katabolizmasındaki anormallikler toksik metabolitlerin birikimine neden olmaktadır [6].

A.Kardiyak tutulum tipleri ve patofizyolojisi

Doğumsal metabolizma hastalıklarında kardiyak tutulum; hipertrofik, dilate veya restriktif tipte kardiyomyopati (KMP), ritim bozuklukları, kapak bozuklukları ve konjenital kardiyak yapısal bozukluklar şeklinde olabilir. Bazı

metabolik hastalıklarda kardiyak tutulum birden fazla tipte görülebilir. Çocuklardaki tanımlanabilir KMP nedenlerinin yaklaşık %30'unu kalıtsal metabolik bozuklukların oluşturduğu tahmin edilmektedir [7-9].

Pompe hastalığı ve yağ asidi oksidasyon defektli olgularda kardiyak bulgular klinik fenotipe hakimdir. Glikojen depo hastalıkları (GDH) ve mukopolisakkaridozların bazı tiplerinde kardiyak tutulum rastlantısal olarak saptanabilir. Bazı mitokondriyal hastalıklarda ise başlangıçta etkilenen tek organ kalp olabilir [2].

Metabolik hastalığı olan çocuklarda kardiyak tutulumun tipi ve patofizyolojisi üç temel mekanizmayı kapsamaktadır (Tablo 1).

1. Depomaddelerinin kardiyak miyositlerde birikimi sonucu hücrel hasar oluşumu: Depo hastalıkları bu grup hastalıklardandır. Bu

hastalarda kardiyak belirtiler depo hastalığının tipine göre yenidoğan döneminden geç çocukluk dönemine kadarki evrelerde ortaya çıkabilir. KMP ve kalp kapak bozuklukları ön plandadır.

2. Toksik ara metabolitlerin birikimine ikincil miyozit apoptozisi: Organik asidemiler bu grup hastalıklara örnek verilebilir. Bu hastalarda kardiyak belirtiler ön plandadır ve hastalığın erken evrelerinde görülür. Sıklıkla KMP ve ritim bozuklukları saptanır.

3. Bozulmuş enerji üretimi: Karnitin eksikliği, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve mitokondriyal hastalıklarda görülen mekanizmadır. Bu olgularda kardiyak tutulum hastalığın erken evrelerinde olur ve sıklıkla KMP ve ritim bozuklukları şeklinde bulgu verir. Daha önemlisi, kardiyak tutulumun saptanması, sıklıkla altta yatan metabolik hastalık tanısının konmasına neden olabilir.

Tablo 1. Metabolik hastalıklarda kardiyak tutulum.

Patofizyoloji	Bozulmuş enerji üretimi	Depo maddelerinin kardiyak miyositlerde birikimi	Toksik ara metabolitlerin birikimi
Hastalıklar	Karnitin eksikliği, Yağ asidi oksidasyon bozuklukları, Mitokondriyal hastalıklar	Depo hastalıkları	Asidemiler
Kardiyak bulguların başlangıcı	Yenidoğan döneminden erken çocukluk çağına kadar	Geç bebeklik döneminden çocukluk çağı süresince	Yenidoğan döneminden çocukluk çağı süresince
Kardiyak bulguların özellikleri	Kardiyomyopati Ritim bozuklukları	Kardiyomyopati Kapak bozuklukları	Kardiyomyopati Ritim bozuklukları

Olguların çoğunda özellikle hastalığın ilerleyen aşamalarında birden fazla mekanizma hastalık sürecine katkıda bulunabilir [2, 3, 5, 7, 10].

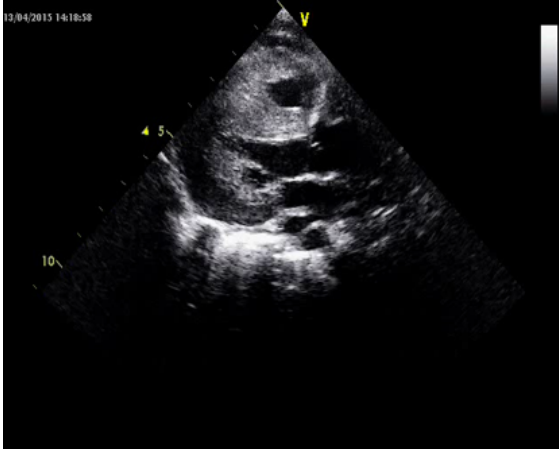
A.1. Depo maddelerinin kardiyak miyositlerde birikimi

Kardiyak miyositlerin depolanmış substratla progresif infiltrasyonu, depo bozukluklarında temel patofizyolojik mekanizmadır. Hipertrofik KMP, depo hastalıklarının en iyi bilinen kardiyak bulgusu olmakla birlikte, kapak tutulumları ve ritim bozuklukları da bildirilmiştir [2].

Glikojen depo hastalıkları, glikojenin sentezi veya yıkımında rol oynayan proteinlerde problem sonucu meydana gelir. Sıklığı yaklaşık 1/20000-43000'dir. GDH'nda öncelikli olarak kas ve karaciğer tutulumu olmakla birlikte, bazı alt tiplerde kardiyak tutulum da görülür.

Tip II GDH olarak bilinen Pompe hastalığı, lizozomal asit 1,4 glikozidaz (asit maltaz) aktivitesinde eksiklik sonucu oluşur. İnsidansı 1/40000 canlı doğumdur. Otozomal resesif kalıtmalıdır. Pompe hastalığının şiddeti, hızlı ilerleyen infantil başlangıçlı formdan, yavaş ilerleyen geç başlangıçlı miyopatik forma kadar

değişkendir. İnfantil tip Pompe hastalığı kardiyak tutulumun en sık görüldüğü (%50-92) ve en fatal seyreden alt tiptir. Hayatın ilk aylarında başlayan hipotoni, jeneralize kas güçsüzlüğü, emme güçlüğü, hepatomegali görülür. Bu bebeklerin çoğunda 6 aylıktan önce KMP (her iki ventrikülün masif hipertrofisi) gelişir (Resim 1) ve sıklıkla konjestif kalp yetersizliği semptomları eşlik eder. Elektrokardiyogram (EKG)'de PR aralığı kısadır, geniş QRS kompleksi ve biventriküler hipertrofi bulguları görülebilir. Ek olarak, çocuklarda başlıca prematüre ventriküler ekstrasistoller olmak üzere belirgin ektopi ve hatta ventriküler taşikardi saptanabilir. Diğer yandan, geç başlangıçlı Pompe hastalığında kas tutulumu daha yavaş ilerler ve kardiyak bulgular genellikle belirgin değildir. GDH tip III'te sol ventrikülde simetrik hipertrofi en sık görülen (%30-80) ekokardiyografik bulgudur [10-14].

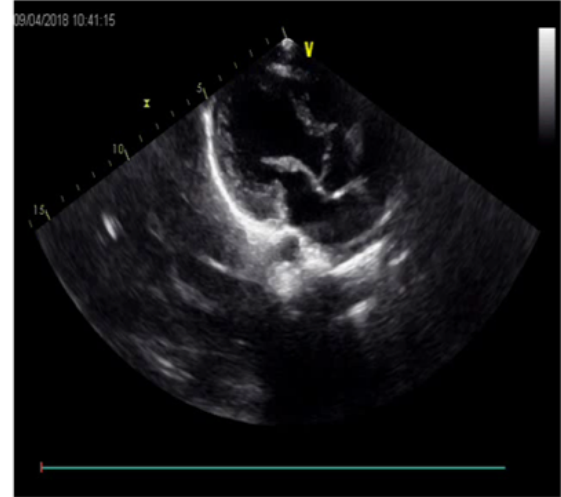


Resim 1. Pompe hastalığında transtorasik ekokardiyografide sağ ve sol ventriküldeki belirgin hipertrofi bulgusu.

Danon hastalığı, GDH tip II b veya psödopompe hastalığı olarak da adlandırılır. X'e bağlı kalıtımla geçer ve lizozomal ilişkili membran protein-2 eksikliği sonucu görülür. İlk olarak KMP, mental retardasyon ve kas güçsüzlüğü olan bir hastada tanımlanmıştır. Prognoz oldukça kötüdür. Ekokardiyografik olarak hipertrofik ve dilate KMP görülebilir. Danon hastalığının hipertrofik KMP olgularının %1'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Erişkinlikte erken dönemlerde ilerleyici son dönem kalp yetersizliği görülür. EKG'de Wolf Parkinson White (WPW) sendromu bulgusu siktir. WPW sendromu ve hipertrofik KMP birlikteliğinde Danon hastalığı düşünülmelidir.

Bu hastalarda yaşamı tehdit eden aritmilere sık rastlanmaktadır [15, 16].

Glikozaminoglikanları parçalayan lizozomal enzimlerin mutasyonları sonucu görülen hastalıklar mukopolisakkaridozlar olarak adlandırılır. Kardiyak tutulum başlıca tip 1, 2, 6 ve 7'de görülür. Kalp kapak hastalıkları, koroner sorunlar, aritmiler başlıca kardiyak problemlerdir. Kardiyak tutulum özellikle mukopolisakkaridoz tip 1, tip 2, tip 6 ve 7'de görülmektedir. Ağır formdaki hastaların hemen hepsinde, hafif formdaki hastalarda ise değişik oranlarda kardiyak tutulum saptanır. En sık mitral ve aort kapağında ilerleyici kalınlaşma sonucu kapak yetersizliği ve darlığı meydana gelir ve progresif olarak ilerler. Bazı hastalarda pulmoner hipertansiyon ve az sayıda hastada endokardiyal tutulum bildirilmiştir (Resim 2) [17-19].



Resim 2. Mukopolisakkaridoz-Tip 2'de (Hunter hastalığı) transtorasik ekokardiyografide mitral kapakta kalın ve miksomatöz görünüm.

GM1-gangliosidozis, beta-galaktozidaz enzim eksikliği sonucunda gelişen otozomal resesif kalıtım gösteren bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik bulgular genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkmaktadır. Gelişme geriliği, kaba yüz görünümü, ekstremitelerde ödem, hipotoni, hepatosplenomegali ve iskelet deformiteleri gibi bulgular görülebilir. Kemik iliği aspirasyonunda depo hücreleri saptanabilir. Kalp tutulumu olarak kardiyomyopati görülebilir. Prognozu oldukça kötü seyirli olan GM1-gangliosidozis hastaları erken çocukluk döneminde kaybedilmektedir. Ailelere genetik danışmanlık hizmeti verilmelidir [20].

Nadir görülen bir diğer lizozomal depo hastalığı olan GM2 gangliosidozis, heksozaminidaz enziminin eksikliği sonucunda çeşitli fonksiyonel bozukluklara bağlı gelişen nörodejeneratif bir hastalıktır. Üç klinik formu vardır. Sandhoff hastalığı olan hastalarda hepatosplenomegali sık görülen bir klinik bulgu olmasına karşın kardiyak tutulum oldukça nadir görülür. Kardiyak bulgular arasında kardiyomegali, valvülopati, hipertrofik ve dilate kardiyomyopati tanımlanmıştır. Hastalarda nörolojik semptomlar başlamadan önce de kardiyak tutulum gelişebilir [20, 21].

Serebrohepatorenal sendrom olarak da adlandırılan Zellweger sendromu, olgunlaşmış eritrositler hariç vücuttaki tüm hücrelerde ve membranların yapısında bulunan bir organel olan peroksizomların eksikliği veya yokluğu ile karakterize bir hastalıktır. Çok uzun zincirli yağ asitlerinde artış ve eritrositlerde plazmolojenlerde azalma saptanır. Bu maddelerin değişik organlarda birikimi gelişme geriliği, solunum yolu enfeksiyonlarında artış ve karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olur. Bu sendromda ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus ve aortik ark anomalileri gibi çok çeşitli konjenital kalp hastalıkları da görülebilmektedir [22, 23].

Fabry hastalığı X'e bağlı kalıtılan glikosfingolipid metabolizma bozukluğudur. Fabry hastalığında çocuklarda kardiyak tutulumun en yaygın tipi sol ventrikül hipertrofidir ve erken yaşta ortaya çıkabilir. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu, aort dilatasyonu, atriyoventriküler iletim bozuklukları, atriyal ve ventriküler aritmiler, ani kardiyak ölüm, kalp kapaklarında yetersizlik ve hipertansiyon da görülebilir [24, 25].

Depo hastalıklarının ilerleyen dönemlerinde ilerleyici kardiyak disfonksiyona ikincil olarak yaşamı tehdit eden aritmiler görülebilir. Aritmiler, erken çocukluk döneminde Pompe ve Danon hastalığının önemli klinik bir bulgusu olmakla birlikte, diğer depo hastalıklarda aritmilere erken çocukluk döneminde sık rastlanmaz [15, 16, 26].

Kapak tutulumu, depo hastalıklarında bebeklikten adolesan döneme kadar çocukluk çağında bildirilmiştir. En sık Gaucher hastalığı, Pompe hastalığı ve mukopolisakkaridozlar da görülmektedir [18, 27]. Mukopolisakkaridozlarda

kapak tutulumunun kollajen ya da kollajenle ilgili proteinleri düzenleyen enzimlerin up-regülasyonu, makrofaj infiltrasyonu ve glikozaminoglikan birikimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [19, 28].

A.2. Toksik ara metabolitlerin birikimi

Dallanmış zincirli aminoasitler olan valin, lösin ve izölösin metabolizmasında görevli enzimlerin eksiklikleri sonucunda oluşan metabolik hastalıklar organik asidemiler olarak adlandırılır. Bu aminoasitler glukoneogenez ve enerji üretiminde, yağ asidi ve kolesterol sentezinde önemli rolü olan bileşiklere metabolize olurlar. Dallanmış aminoasitlerle ilgili bozuklukların büyük kısmı organik asit birikimine neden olarak metabolik asidoz oluşturur [2].

Kardiyak etkilenme propiyonik asidemi ve metil-malonik asidemide bildirilmiştir. Enzim eksikliğine bağlı toksik ara metabolitlerin birikimi organik asidemilerde kardiyak tutulumun temel mekanizmasıdır. Propiyonik asidemili çocuklarda en sık kardiyak komplikasyon dilate KMP'dir. Dahası, propiyonik asidemili bebek ve adolesanlarda hastalığın diğer klinik bulguları henüz ortaya çıkmadan dilate KMP görülebilir [29-31]. X-bağlı kalıtılan Barth sendromunda da KMP dikkat çekicidir, hastalığın ilk bulgusu olabilir ve kötü prognozla ilişkilidir. Barth sendromunda sol ventriküler non-kompaksiyon en sık görülen KMP tipi olmakla birlikte, hipertrofik ve dilate KMP de görülebilir [32].

Propiyonik asidemili çocuklarda uzun QT sendromu izole bir semptom olarak ya da hastalığın ek bir bulgusu olarak bildirilmiştir [33]. Metil-malonik asidemi ve Barth sendromunda da aritmiler bildirilmiştir [34]. Organik asidemilerde nadiren konjenital kalp hastalığı rapor edilmekle birlikte yapısal kalp hastalıkları ile arasındaki patofizyolojik ilişki net olarak ortaya konulamamıştır [35].

Otozomal resessif geçişli bir hastalık olan herediter tirozinemi Tıp I'de tirozin aminoasidinin yıkımından sorumlu olan fumarilasetoasetat hidrolaz enzimi eksiktir. Tirozin ara metabolitlerinin hücrelere direk toksisitesiyle ilişkili olarak başta böbrek ve karaciğer olmak üzere, kalp, sinir sistemi ve pankreasın etkilendiği klinik bir tablo gelişir. Kalp tutulumuna bağlı kardiyomyopati önemli bir klinik tablodur. EKO'da interventriküler septal hipertrofi en sık rastlanan bulgudur. Başlangıç

EKO değerlendirmesi normal olan çocuklarda sonradan kardiyomyopati gelişmez. [36].

A.3. Bozulmuş enerji üretimi

Bozulmuş enerji üretimi karnitin eksikliği, yağ asidi oksidasyon defektleri ve diğer mitokondriyal bozukluklarda kardiyak tutulumun en belirgin mekanizmasıdır. Kardiyak bulgular tipik olarak hastalığın seyrinde erken dönemlerde görülür, akut başlangıçlıdır ve klinik fenotipe göre daha baskındır. Daha önemlisi, kardiyak tutulumun saptanması, allta yatan metabolik hastalığın tanısının konulmasına neden olabilir [2].

Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu hücrel enerjiyi başlıca kaynağını oluşturur. Bu nedenle yağ asidi oksidasyon defektlerinde KMP sıklığıdır. Süt çocukluğu döneminde tanı alan KMP'lerin yaklaşık %15'inden yağ asidi oksidasyon defektleri sorumludur. KMP uzun ve çok uzun zincirli yağ asidi defektlerinde, kısa zincirli yağ asidi defektlerinden daha fazla görülmektedir. Çok uzun zincirli yağ açıl KoA dehidrogenaz, yağ asidi metabolizmasının beta oksidasyonundaki ilk adımı katalize eder ve eksikliğinde infantil başlangıçlı hipertrofik KMP görülür [37].

Mitokondriyal DNA da mutasyon sonucu oluşan ve mitokondriyal ensefalomyopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklarında kombinasyonu olan MELAS sendromunda hipertrofik veya dilate KMP ve bazı olgularda sol ventriküler non-kompaksiyon görülmektedir. Bununla birlikte, literatürde pediatrik ve adolesan yaş grubunda MELAS sendromu ile ilişkili çok az KMP vakası bildirilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi, miyoklonik epilepsi, *red-ragged* lifler ile karakterize MERRF sendromunda ve Leigh hastalığında miyokardiyal tutulumun en belirgin bulgusudur. Mitokondriyal elektron transferi iç membranda bulunan ve kompleks I-V olarak adlandırılan protein kompleksleri tarafından gerçekleştirilir. Bu protein komplekslerindeki bozukluklar solunum zinciri defektleri olarak adlandırılır. Kompleks I-V eksikliğinde de sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir. Bununla birlikte, çocukluk döneminde bu olguların görülme sıklığı oldukça düşüktür. Mitokondriyal bozukluklarda kardiyak aritmiler sıklığıdır. MELAS sendromu ve Leigh hastalığında WPW sendromunda artış saptanmıştır [38, 39].

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç membranından geçişinde esansiyel bir kofaktördür. Kalp kası ve iskelet kasında karnitin taşıyıcısı (OCTN2) tanımlanmıştır. Karnitin taşıyıcısında bozukluk sonucu, primer karnitin eksikliği oluşur. Tekrarlayan hipoglisemik-hipoketotik koma, aşırı düşük karnitin düzeyleri ile karakterizedir. KMP, primer karnitin eksikliği olan çocuklarda en sık görülen klinik bulgudur ve dilate KMP veya hipertrofik KMP olarak bulgu verebilir. KMP ortalama 2-4 yaşta ortaya çıkar. Bu durum, ağır karnitin eksikliğinde ortaya çıkacak değişikliklerin zaman aldığını göstermektedir. Dilate KMP'nin insidansı hipertrofik KMP'den daha yüksek olmakla birlikte, dilate KMP ile başvuran bazı hastalarda hafif derecede ventriküler hipertrofi de bulunabilir. Karnitin transport defektlerinde de KMP ve aritmiler görülmektedir [40, 41].

Son dönemlerde tanımlanan ve multisistemik bir hastalık olan konjenital glikolizasyon defektlerinde prenatal ve neonatal dönemden geç çocukluk dönemine kadar hipertrofik KMP, kalp yetersizliği ve kardiyak tamponad, perikardiyal efüzyon gibi diğer kardiyak sistemle ilişkili bulgular bildirilmiştir. Diğer yandan glikolizasyon defektlerinin bazı alt tiplerinde dilate KMP de görülür. Dilate KMP sıklıkla ölümcül seyrederek ve Dolikol kinaz I genindeki mutasyonla ilişkilidir. Bu nedenle, konjenital glikolizasyon defekti tip 1a olan çocuklar kardiyak komplikasyonlar açısından düzenli olarak ekokardiyografi ile izlenmelidir. Ayrıca, nedeni bilinmeyen KMP'si olan çocuklar, konjenital glikolizasyon defektleri açısından araştırılmalıdır [42, 43].

Bozulmuş enerji metabolizması ritim bozukluklarına da neden olmaktadır. Çok uzun zincirli ve orta zincirli açıl Ko A dehidrogenaz eksikliği olan yağ asidi metabolizma bozukluklarında yenidoğan ve küçük bebeklerde uzamış QTc süresi ve ventriküler taşikardi bildirilmiştir. Olguların çoğunda ritim bozuklukları en fazla başvuru bulgusudur ve daha da önemlisi allta yatan metabolik hastalığın tanısının konulmasına neden olabilir [44, 45]. Primer karnitin eksikliği olan çocuklarda da QTc uzaması ve ritim bozuklukları tanımlanmıştır. Ek olarak, ventriküler taşikardiye neden olan ve karnitin tedavisi ile kaybolan uzun QT sendromu rapor edilmiştir. Ventriküler fibrilasyon görülebilir. Hastalar asemptomatik olsalar bile kardiyak aritmiler nedeniyle ani ölüm

riski altındadır [41, 46]. Ek olarak, mitokondriyal DNA'daki G13513A mutasyonu gibi spesifik mutasyonların, MELAS sendromu ve Leigh hastalığında WPW sendromu riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [39, 46, 47].

B. Klinik bulgular ve tanı

Doğumsal metabolik hastalıklar, tüm sistemleri ilgilendiren çok farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Öyle ki aynı metabolik hastalığı olan çocuklarda bile birbirinden çok farklı klinik bulgular olabilmektedir. Metabolik hastalıklarda görülen klinik bulgular sıklıkla non-spesifiktir ve nefes almada zorluk, hepatomegali, ödem, kardiyak üfürüm, büyüme geriliği, kalp yetersizliği hatta ani ölüm görülebilir. Bu bulgular KMP, ritim bozuklukları ve kapak disfonksiyonu gibi farklı kardiyak nedenlerle oluşabilir. Bazı olgularda kardiyak bulgular stres, açlık, ateşli hastalık, diyet değişikliği, ağır egzersiz gibi hızlandırıcı faktörler sonrası ortaya çıkabilir [48, 49].

Doğuştan metabolik hastalıklarda görülen çok farklı klinik bulgular klinisyenler için tanısal zorluk oluşturabilir. Bu nedenle ayrıntılı bir tıbbi öykü ve aile öyküsünün yanısıra dikkatli ve ayrıntılı fizik muayeneyi kapsayan sistematik bir yaklaşım gereklidir [2, 48].

Pek çok olguda metabolikasidoz, hipoglisemi, artmış kreatin fosfokinaz, laktat ve amonyak düzeyleri gibi non-spesifik biyokimyasal değişiklikler saptanır. Bununla birlikte, kesin tanı için genellikle plazma aminoasit ve açil karnitin düzeyleri, idrar organik asit profili, karnitin analizi, enzimatik assay ve hatta moleküler testler gibi daha özelleşmiş çalışmalar ve ileri laboratuvar teknikleri gereklidir. Erken yaşta elde edilecek genetik altyapı bilgisi öngörülen klinik fenotipe göre her hastaya daha bireyselleştirilmiş bir yaklaşım ve genetik danışmanlık için olanak sağlar [2, 3].

Kardiyak sorunların tanısında, EKG ve ekokardiyografik değerlendirme temel yöntemlerdir. İletim sistemi anomalileri ve ritim bozuklukları EKG veya gerekirse 24 saatlik-holter EKG ile tanımlanabilirken, kardiyak morfolojik bulgular ekokardiyografi ile kolayca saptanabilir. Telekardiyografi gibi basit görüntüleme yöntemleri kardiyak dilatasyonu gösterirken, magnetik rezonans görüntüleme ve endomyokardiyal biyopsi miyokardit gibi diğer hastalıkları dışlamada

yardımcıdır. Daha önceleri endomyokardiyal biyopsi, miyokard hastalıklarının tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte invaziv olması, miyokard tutulumunun yamalı olabilmesi nedeniyle tanıda yetersiz kalması ve miyokardiyal rüptür riski taşıması nedeniyle günümüzde kullanımı kısıtlıdır. Bunun aksine, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme non-invaziv bir tekniktir ve miyokardiyal fibroz veya inflamasyon gibi miyokard anormalliklerinin değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. Yapılan çalışmalarda hem miyokardit tanısında hem de kardiyomyopati hastaların etiyolojik değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin diagnostik değerinin endomyokardiyal biyopsiye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [50-53].

Günümüze kadar, doğuştan metabolik hastalıklarda görülen kardiyak problemler ile ilgili birkaç genotip-fenotip korelasyon tanımlanmıştır. Gelecekte, genotip-fenotip korelasyonunun daha fazla anlaşılması, daha uygun tedavi yaklaşımları için fırsat sağlayacak ve hastalık ifadesinin daha iyi anlaşılmasına imkan verecektir [40].

C. Tedavi ve izlem

Özellikle son on yılda metabolik hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Daha iyi ve hedefe yönelik tedaviler için çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Bu hastalarda erken tanı, tedavinin gecikmeden başlanması için çok önemlidir.

Doğuştan metabolik hastalıkların tedavisi akut ve kronik olmak üzere iki ana başlıkta ele alınabilir. Kardiyak tutulum için de benzer şekilde, akut komplikasyonların tedavisi ve uzun süreli yönetim planlaması geçerlidir. Acil tedavi morbidite ve mortaliteyi önlemede çok önemlidir ve tanı şüpheli olsa bile planlanmalıdır. Akut komplikasyonların tedavisinde geleneksel ilaçlar (inotropolar, diüretikler, antiaritmik ilaçlar) ve destekleyici önlemler esastır [2, 3]. Ancak, bazı metabolik hastalıklarda kardiyak sorunlar geleneksel tedaviye dirençlidir. Örneğin primer karnitin eksikliğinde kalp yetersizliğinin temel tedavisini L-karnitin desteği oluşturur. Bu hastalarda L-karnitin desteği hastalığın doğal seyrini değiştirir ve KMP bulgularının gerilemesini sağlar, yine aritmiler üzerine olumlu etkisi de bildirilmiştir [54]. Daha önemlisi, organik asidemilerde karaciğer transplantasyonu kesin

ve kütatif tedavi seçeneğidir ve karaciğer transplantasyonu sonrası KMP tamamen düzeltilmektedir [29].

İnfanıl tip Pompe hastalığında enzim replasman tedavisi (ERT) ile EKG ve ekokardiyografik düzelme olduğu bildirilmiştir. ERT yapılmazsa hastalar sol ventrikül çıkım yolu darlığı, kalp yetersizliği, aritmiler veya akciğer enfeksiyonları ile 1 yaş içinde kaybedilir. ERT başlanan hastalarda kalp kitlesinin küçüldüğü, kardiyak fonksiyonların iyileştiği, EKG'de PR aralığında uzama ve QRS voltajında azalma gibi olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. İnfantil tip Pompe hastalığında prenatal tanı mümkündür. Gelecekteki hedef tedavi gen tedavisidir [55, 56]. Mukopolisakkoridozlar tip 1, 2, 6'da ERT ve hematopoetik kök hücre tedavisi kullanılmaktadır. Ancak, tek başına ERT tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi net değildir. Hematopoetik kök hücre tedavisi ile birlikte kullanıldığında kardiyak sistolik fonksiyonların korunmasını, hatta düzelmesini sağladığı ve sol ventrikül hipertrofinin gerilemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [57]. Kalp kapak hastalığı genellikle ERT'ye yanıtızdır, en iyi ihtimalle stabilize etmektedir. Ancak, yaşamın erken dönemlerinde (ilk birkaç ay içinde) ERT başlanmasının kapak tutulumunu önlediği bildirilmiştir. Bu nedenle hastalığın erken tanısı ve ERT'nin erken dönemde başlanması oldukça önemlidir [58].

Rekombinant asit a-glukosidaz (rhGAA) ile tedavi, infanıl başlangıçlı formda oldukça etkili olmakla birlikte, geç başlangıçlı formda daha az etkilidir. Bu direnç temel olarak katyondan bağımsız mannoz 6-fosfat reseptörü (CI-M6PR) yoluyla lizozomları etkileyen rhGAA'daki mannoz 6-fosfat kalıntılarının yetersizliğine bağlanmıştır. Enzim üzerindeki mannoz 6-fosfat sayısını artırarak, enzim dağılımını iyileştirmeye yönelik denemeler kısmen etkili olmuştur [59].

Sonuç olarak, doğumsal metabolizma hastalıkları olan çocuklarda eşlik eden kardiyak problemler giderek artan oranlarda tanımlanmaya başlanmıştır. Kardiyak tutulum morbidite ve mortalitede önemli artışa yol açmaktadır. Bu konuda yapılan sistematik, prospektif çalışmalar olmamasına karşın, kardiyak tutulumun metabolik hastalıkların doğal seyri üzerine olası etkileri bilinmektedir. Bu nedenle, metabolik hastalıklı çocukların takiplerinde mutlaka kardiyak tutulum açısından

sistematik tarama yapılmalıdır. Pompe tanılı ve mukopolisakkaridozlu hastalarda ilk tanı konulduğu zaman ve takipte yıllık olarak EKG ve ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır [57]. Ritim açısından en az bir kez 24 saatlik holter değerlendirmesi yapılması, gereken durumlarda ise daha sık aralarla tekrarlanması gereklidir [60]. Ayrıca, KMP ve ritim bozuklukları genç hastalarda altta yatan olası bir metabolik bozukluğa işaret edebilir ve doğru tanıda yardımcı olabilir. Bu nedenle, açıklanamayan KMP ve ritim bozukluklarında, hastalar altta yatan metabolik hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir. Kardiyak komplikasyonların özel mutasyonlarla doğrulanması durumunda hasta ve ailesine genetik danışmanlık da verilmelidir.

Çıkar İlişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105:10
2. Wicks EC, Elliott PM. Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz* 2012;37:598-610. <https://doi.org/10.1007/s00059-012-3659-0>
3. Evangelio A, Papadopoulou-Legbelou K, Daphnis E, et al. Cardiac manifestations of inborn errors of metabolism. *Minerva Pediatr* 2007;59:215-218.
4. Gehrman J, Sohlbach K, Linnebank M, et al. Cardiomyopathy in congenital disorders of glycosylation. *Cardiol Young* 2003;13:345-351.
5. El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism. *Clin Perinatol* 2015;42:413-439. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.02.010>
6. Waisbren SE. Expanded newborn screening: information and resources for the family physician. *Am Fam Physician* 2008;77:987-994.
7. Wang SM, Hou JW, Lin JL. A retrospective epidemiological and etiological study of metabolic disorders in children with cardiomyopathies. *Acta Paediatr Taiwan* 2006;47:83-87.
8. Gilbert-Barness E. Review: Metabolic cardiomyopathy and conduction system defects in children. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:15-34.
9. Ezgu FS. Kalıtsal metabolik hastalıklar ve kalp. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2013;9:63-70.
10. Papadopoulou-Legbelou K, Gogou M, Evangelio A. Cardiac manifestations in children with inborn errors of metabolism. *Indian Pediatr* 2017;54:667-673.

11. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005;252:875-884. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0922-9>
12. Mogahed EA, Girgis MY, Sobhy R, Elhabashy H, Abdelaziz OM, El-Karakasy H. Skeletal and cardiac muscle involvement in children with glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr* 2015;174:1545-1548. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2546-0>
13. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004;144:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.01.053>
14. Martinez M, Romero MG, Guereta LG, et al. Infantile-onset Pompe disease with neonatal debut: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:9186. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009186>
15. Cheng Z, Fang Q. Wolff-Parkinson-White syndrome and concentric left ventricular hypertrophy in a teenager: Danon disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.051>
16. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet* 2012;57:407-410. <https://doi.org/10.1038/jhg.2012.72>
17. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young* 2010;20:254-261. <https://doi.org/10.1017/S104795110999062X>
18. Cripe LH, Ware SM, Hinton RB. Replacement of the aortic valve in a patient with mucopolidosis III. *Cardiol Young* 2009;19:641-643. <https://doi.org/10.1017/S1047951109991120>
19. Bigg PW, Baldo G, Sleeper MM, et al. Pathogenesis of mitral valve disease in mucopolysaccharidosis VII dogs. *Mol Genet Metab* 2013;110:319-328. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.06.013>
20. Regier DS, Proia RL, D'Azzo A, Tiffet CJ. The GM1 and GM2 Gangliosidoses: Natural History and Progress toward Therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2016;13:663-673.
21. Lee HF, Chi CS, Tsai CR. Early cardiac involvement in an infantile Sandhoff disease case with novel mutations. *Brain Dev* 2017;39:171-176. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.09.006>
22. Poggi-Travert F, Fournier B, Poll-The BT, Saudubray JM. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:1-18.
23. Saudubray JM, Narcy C, Lyonnet L, Bonnefont JP, Poll The BT, Munnich A. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates. *Biol Neonate* 1990;58 Suppl 1:44-53. <https://doi.org/10.1159/000243299>
24. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94:153-158. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.104026>
25. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, et al. Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1407-1414. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.09.005>
26. Cook AL, Kishnani PS, Carboni MP, et al. Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006;8:313-317. <https://doi.org/10.109701.gim.0000217786.79173.a8>
27. Celik S, Erdol C, Baykan M, Gokce M, Orem C, Durmus I. Mitral valve prolapse and mitral insufficiency in two siblings with Gaucher's disease. *Images Paediatr Cardiol* 2000;2:31-34
28. Brands M, Roelants J, de Krijger R, et al. Macrophage involvement in mitral valve pathology in mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A* 2013;161:2550-2553. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36105>
29. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010;156:128-134. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.002>
30. Lee TM, Addonizio LJ, Barshop BA, Chung WK. Unusual presentation of propionic acidemia as isolated cardiomyopathy. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:97-101. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1084-1>
31. Prada CE, Al Jasmi F, Kirk EP, et al. Cardiac disease in methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 2011;159:862-864. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.005>
32. Hanke SP, Gardner AB, Lombardi JP, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy in Barth syndrome: an example of an undulating cardiac phenotype necessitating mechanical circulatory support as a bridge to transplantation. *Pediatr Cardiol* 2012;33:1430-1434. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0258-z>
33. Baumgartner D, Scholl-Burgi S, Sass JO, et al. Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia. *J Pediatr* 2007;150:192-197. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.11.043>
34. Spencer CT, Byrne BJ, Gewitz MH, et al. Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Pediatr Cardiol* 2005;26:632-637. <https://doi.org/10.1007/s00246-005-0873-z>

35. Qadi AM, Hamadah HK, Jijeh AM, Hijazi OM, Kabbani MS. Ebstein cardiac anomaly, functional pulmonary atresia and isovaleric acidemia: A case report. *J Saudi Heart Assoc* 2014;26:170-173. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2014.01.004>
36. Arora N, Stumper O, Wright J, Kelly DA, McKiernan PJ. Cardiomyopathy in tyrosinaemia type I is common but usually benign. *J Inher Metab Dis* 2006;29:54-57. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0203-5>
37. Xiong D, He H, James J, et al. Cardiac-specific VLCAD deficiency induces dilated cardiomyopathy and cold intolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H326-338. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00931.2012>
38. Brisca G, Fiorillo C, Nesti C, et al. Early onset cardiomyopathy associated with the mitochondrial tRNA^{Leu}((UUR)) 3271T>C MELAS mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;458:601-604. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.157>
39. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:25. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00025>
40. Papadopoulou-Legbelou K, Gogou M, Dokousli V, Eboriadou M, Evangelidou A. Dilated cardiomyopathy as the only clinical manifestation of carnitine transporter deficiency. *Indian J Pediatr* 2017;84:231-233. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2250-8>
41. Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. L-Carnitine and heart disease. *Life Sci* 2018;194:88-97. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.015>
42. Rudaks LI, Andersen C, Khong TY, Kelly A, Fietz M, Barnett CP. Hypertrophic cardiomyopathy with cardiac rupture and tamponade caused by congenital disorder of glycosylation type Ia. *Pediatr Cardiol* 2012;33:827-830. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0214-y>
43. Kapusta L, Zucker N, Frenckel G, et al. From discrete dilated cardiomyopathy to successful cardiac transplantation in congenital disorders of glycosylation due to dolichol kinase deficiency (DK1-CDG). *Heart Fail Rev* 2013;18:187-196. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9302-6>
44. Wiles JR, Leslie N, Knilans TK, Akinbi H. Prolonged QTc interval in association with medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 2014;133:1781-1786. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1105>
45. Yusuf K, Jirapradittha J, Amin HJ, Yu W, Hasan SU. Neonatal ventricular tachyarrhythmias in medium chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neonatology* 2010;98:260-264. <https://doi.org/10.1159/000295713>
46. De Biase I, Champaigne NL, Schroer R, Pollard LM, Longo N, Wood T. Primary carnitine deficiency presents atypically with long qt syndrome: A case report. *JIMD Rep* 2012;2:87-90. https://doi.org/10.1007/8904_2011_52
47. Wang SB, Weng WC, Lee NC, Hwu WL, Fan PC, Lee WT. Mutation of mitochondrial DNA G13513A presenting with Leigh syndrome, Wolff-Parkinson-White syndrome and cardiomyopathy. *Pediatr Neonatol* 2008;49:145-149. [https://doi.org/10.1016/S1875-9572\(08\)60030-3](https://doi.org/10.1016/S1875-9572(08)60030-3)
48. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102:69.
49. Ahrens-Nicklas RC, Slap G, Ficiocioglu C. Adolescent presentations of inborn errors of metabolism. *J Adolesc Health* 2015;56:477-482. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.01.008>
50. Khan T, Selvakumar D, Trivedi S, et al. The value of endomyocardial biopsy in diagnosis and guiding therapy. *Pathology* 2017;49:750-756. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.08.004>
51. Wei S, Fu J, Chen L, Yu S. Performance of cardiac magnetic resonance imaging for diagnosis of myocarditis compared with endomyocardial biopsy: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2017;23:3687-3696.
52. Takaoka H, Funabashi N, Ueda M, et al. Diagnostic comparison of cardiac magnetic resonance with endomyocardial biopsy in patients with dilated cardiomyopathy: A segment-by-segment analysis. *Int J Cardiol* 2016;220:739-741. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.072>
53. Besler C, Schuler G, Lurz P. Myocarditis in the differential diagnosis of cardiomyopathies. Endomyocardial biopsy or MRI? *Herz* 2015;40:607-615. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4229-z>
54. Fu LJ, Chen SB, Han LS, et al. Clinical presentation and therapeutic outcomes of carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012;50:929-934.
55. Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011539. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011539.pub2>
56. van Til NP, Stok M, Aerts Kaya FS, et al. Lentiviral gene therapy of murine hematopoietic stem cells ameliorates the Pompe disease phenotype. *Blood* 2010;115:5329-5337. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-252874>
57. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2011;34:1183-1197. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>
58. Dalmau Serra J, Vitoria Minana I, Calderon Fernandez R, Cortell Aznar I. Clinical response to long term enzyme replacement treatment in children, adolescent and adult patients with Hunter syndrome. *Med Clin* 2015;145:392-398. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.06.015>

59. Basile I, Da Silva A, El Cheikh K, et al. Efficient therapy for refractory Pompe disease by mannose 6-phosphate analogue grafting on acid alpha-glucosidase. *J Control Release* 2018;269:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.10.043>
60. Disease AWGoMoP, Kishnani PS, Steiner RD, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267-288. <https://doi.org/10.109701.gim.0000218152.87434.f3>